

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-503291

(P2001-503291A)

(43) 公表日 平成13年8月13日 (2001.8.13)

(51) Int.Cl.¹

類別記号

P I

フィード (参考)

A 61 F 2/06

A 61 F 2/06

f A 61 M 29/00

A 61 M 29/00

29/02

29/02

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 49 頁)

(21) 出願番号 特願平10-513968
 (35) (22) 出願日 平成9年9月15日 (1997.9.15)
 (35) 翻訳文提出日 平成11年3月16日 (1999.3.16)
 (36) 国際出願番号 PCT/US97/16480
 (37) 国際公開番号 WO98/10714
 (37) 国際公開日 平成10年3月19日 (1998.3.19)
 (31) 優先権主張番号 08/714, 466
 (32) 優先日 平成8年9月16日 (1996.9.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 サーキュレイション、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ワシントン 98101, シ
 アトル, サード アベニュー 1201, スイ
 ート 5190, ザ ワシントン ミニマチュ
 アル タワー
 (72) 発明者 ネルソン, ジェイムス エイ.
 アメリカ合衆国 ワシントン 98105, シ
 アトル, エヌ. イー. ウィンダーズアー
 ロード 5655
 (74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経静脈心筋灌流を提供することによって虚血性心臓疾患を克服するための装置

(57) 【要約】

左心室 (LV) と冠静脈血管系との間に配置される1つ以上の導管 (16, 17, 18) を介する長期的逆行性灌流を供給するための手術中および経皮的な方法における使用のための、装置が提供される。導管 (16, 17, 18) は、サイズおよび数が選択され、そして静脈血管系または冠状血管口 (CO) の部分は、部分的にもしくは完全に閉塞されて、静脈血管系において達成される圧力に関連するパラメーターを、所定の値よりも低い値に維持する。

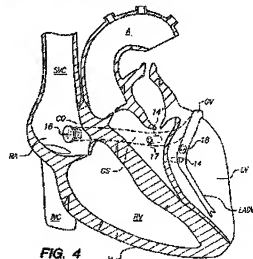


FIG. 4

(2)

特表2001-503291

【特許請求の範囲】

1. 長期の進行性経静脈心筋灌流を提供することにより虚血性心臓疾患を処置する際の使用のための装置であって、該装置は、以下：

患者の左心室と、該患者の静脈血管系との間に配置された導管であって、該導管は、該左心室から該静脈血管系へと血液を導く、導管；および

該患者の冠状血管口のあらかじめ選択した程度の閉塞を達成するための手段、を備える、装置。

2. 前記装置が、前記患者の静脈血管系において達成される圧力に関連するパラメーターを、所定の値未満の値に調節するための手段をさらに備える、請求項1に記載の装置。

3. 前記調節するための手段が、前記患者の静脈血管系において達成されるピーク圧力を、60mmHg未満の値に制限する、請求項1に記載の装置。

4. 前記左心室と、前記患者の静脈血管系の選択された部分との間の前記心筋を導る経壁通路を開けるための切断用器具をさらに備える、請求項1に記載の装置。

5. 前記切断用器具が、前記冠状血管口を介する前記冠状静脈洞への挿入に適應され、該切断用器具は、以下：

遠位端およびガイドワイヤを受容する内腔を有するカテーテル；ならびに

該カテーテルの遠位端に配置された鋭利にした管状部材、

を備える、請求項4に記載の装置。

6. 前記切断用器具が、所定の断面積を有する経壁通路を形成する、請求項4に記載の装置。

7. 前記あらかじめ選択した程度の閉塞を達成するための手段がまた、前記患者

の静脈血管系において達成される圧力に関連するパラメーターを、所定の値未満の値に制限する、請求項1に記載の装置。

8. 前記導管が、前記患者の静脈血管系への出口を有し、そして前記調節するための手段が、該出口の近位に前記患者の静脈血管系の一部分のあらかじめ選択した程度の閉塞を達成するための手段を備える、請求項2に記載の装置。

(3)

特表2001-503291

9. 前記導管が、穴、外表面、および該外表面に位置する複数の係合手段を有する管状部材を備える、請求項1に記載の装置。

10. 前記管状部材が、該管状部材を通る血流を調節するための手段をさらに備える、請求項9に記載の装置。

11. 前記調節するための手段が、前記冠状静脈洞から前記左心室への血液の逆流を防ぐ方向弁を備える、請求項10に記載の装置。

12. 前記調節するための手段が、前記穴における収縮を備える、請求項10に記載の装置。

13. 前記導管が、前記経壁通路を囲む組織により規定される内腔を備える、請求項4に記載の装置。

14. 前記導管が、第1の末端、第2の末端、およびそれらの間に広がる内腔を有する可撓性部材を備え、該装置が、前記左心室と流体連絡した該可撓性部材の該第1の末端に係合するための手段をさらに備え、そしてここで前記あらかじめ選択した程度の閉塞を達成するための手段が、前記冠状血管口における該可撓性部材の該第2の末端に係合するための手段を備える、請求項1に記載の装置。

15. 前記導管が、右心房心内膜から左心室中隔心内膜まで伸長する通路内に配置されるように適応される、請求項14に記載の装置。

16. 前記左心室と流体連絡した前記可撓性部材の前記第1の末端に係合するための手段が、縫合リングを備える、請求項14に記載の装置。

17. 前記可撓性部材の前記第2の末端に係合させるための手段が、外表面および該外表面に配置された複数のリブまたはとげを有する管状部材を備える、請求項14に記載の装置。

18. 前記導管が、前記患者の静脈血管系において達成された圧力に関連するパラメーターを、所定の値未満の値に調節する従順部分をさらに備える、請求項14に記載の装置。

19. 前記可撓性部材が、前記第1の末端と前記第2の末端との間に位置する中間部分を有し、該第1の末端の付近の前記導管の第1の領域は、前記右心房心内膜と前記左心室中隔心内膜との間を伸長する通路に配置されるように適応され、

(4)

特表2001-503291

該中間部分は、該右心室に配置されるように適応され、該装置は、前記冠状静脈洞内で達成されるピーク圧力を制限するように該中間部分に配置された弁をさらに備え、該弁は、該冠状静脈洞内で達成される圧力が所定の値を超える場合に血液を該冠状静脈洞から該右心房に送る、請求項14に記載の装置。

20、前記導管が、前記第1の末端と前記中間部分との間の内腔内に配置される一方向弁をさらに含み、該一方向弁が、前記冠状静脈洞から前記左心室への血液の逆流を防ぐ、請求項19に記載の装置。

21、前記あらかじめ選択した程度の閉塞を達成するための手段が、前記冠状静脈洞内で達成される圧力が所定の値を超える場合に血液を該冠状静脈洞から前記患者の右心房に送ることにより、該冠状静脈洞内で達成されるピーク圧力を制限する弁を備える、請求項1に記載の装置。

22、前記あらかじめ選択した程度の閉塞を達成するための手段が、以下：

編み込まれたメッシュであって、送達構成を有し、ここで該編み込まれたメッシュが、放射状に収縮された位置に対して長軸方向に伸展され、そして配備された構成を有し、ここで該編み込まれたメッシュが、長軸方向の拘束から放出され、そして放射状に拡張する、メッシュ；

該織メッシュ上に配置された生体適合性コーティング；および

該織メッシュの中央領域に収縮を形成するための手段、

を備える、請求項1に記載の装置。

23、前記あらかじめ選択した程度の閉塞を達成するための手段が、高いデューロメーターを有する閉存性セル発泡体の栓子を備える、請求項1に記載の装置。

24、前記あらかじめ選択した程度の閉塞を達成するための手段が、以下：

経腔的送達のための送達直径および拡大直径を有する変形可能な管状部材であって、ここで該管状部材は、放射状に外向きの力の内部適用により変形可能に拡張される、管状部材；および

該変形可能な管状部材の外部表面に添加された閉存性セル発泡体の層、

を備える、請求項1に記載の装置。

25、前記あらかじめ選択した程度の閉塞を達成するための手段が、以下：

(5)

特許2001-503291

前記冠状静脈洞の周囲に配置されるように構成される可膨張性部材を有する加圧帯；

皮下移植可能な膨張口；および

該可膨張性部材および該皮下移植可能な膨張口に流体連絡した膨張内腔、を備える、請求項1に記載の装置。

(5)

特許2001-503291

【発明の詳細な説明】

経静脈心筋灌流を提供することによって虚血性心臓疾患を処置するための装置

発明の分野

本発明は、冠状静脈血管系を使用して左心室から酸素化された血液で心筋を灌流することによって、一般に、虚血性心臓疾患を処置するための装置、およびさらに詳細には、散在性アテローム性冠動脈硬化症を伴う症例を処置するための装置に関する。

発明の背景

心臓血液灌流系は、2つの冠状動脈血管（すなわち、左および右の冠状動脈）から構成され、これらは、心外膜表面から心内膜へ向かって内方へ心筋層を灌流する。血液は、毛細血管系を通過して冠状静脈へ、および冠状静脈洞を介して右心房へ流れる。2つのさらなる系（すなわち、リンパ管およびテバージウス静脈）は、心筋層へ還流された血液の一部を直接に心腔へ排出する。静脈系は、多くの側副枝を有し、そして冠状動脈とは違い、アテローム硬化型の疾患において閉塞しない。

多くの技術が、例えば、アテローム硬化症によって引き起こされた虚血性心臓疾患を処置するために開発されてきた。これらの処置は、世界中の多くの患者の生活を改善してきたが、なお特定のクラスの患者に対しては、現在の技術は、救済または希望をほとんど提供していない。

現在の技術で最も知られているものは、冠状動脈バイパス移植であり、これにおいては、開胸が患者の心臓を露出するために行われ、そして1つ以上の冠状動脈が伏在静脈で置き換えられる。バイパス移植の準備において、心臓は、適切な心停止溶液を使用して停止され、一方患者は、手術の間、体全体の循環を維持するために人工心肺（すなわち、心臓-肺機械）上に置かれる。代表的には、低体温の状態が、酸素利用を低減するためにバイパス手術の間、心臓筋肉に誘導され、それによってさらなる壊死から組織を保護する。あるいは、心臓は、低体温を用

いるまたは用いないにかかわらず、冠状静脈洞を通る通常の流動または逆行性の

(7)

特表2001-503291

流動のいずれかを使用して手術の途中、逆流され得る。一旦バイパス移植片が移植されると、心臓は、蘇生され、そして患者は、人工心臓から外される。

従来の開心術の欠点は、そのような手術が、時間を要しおよび費用が高くつき、死亡の著しい危険を含み、回復するために長期間を要し、および患者の著しい不快を含むことである。

前出の欠点の結果として、冠状バイパス移植が内視鏡的に（すなわち、肋骨の間に位置された切開部を通して挿入される伸張された器具を使用して）行われることが可能になる技術が開発された。しかし、このようなキーホール(keyhole)技術の欠点は、それらが、容易にアクセス可能な冠状動脈に対してだけ使用し得、例えば、背側に位置される動脈には使用され得ないことである。

あるいは、経皮経管動脈形成術（「PTA」）のような技術は、ブラークによって狭窄されるようになった、冠状動脈のような動脈を再び開けるために開発されてきた。これらの技術において、バルーンカテーテルは、代表的に狭窄に挿入され、そして次に、血管を裏打ちするブラークを圧縮および制するように膨張され、それによって血管に開存性を回復させる。さらに、一般に「ステント」と称される血管プロテーゼは、PTA手順後に血管の開存性を維持するために、経腔的に挿入され得、そして血管形成手順後に血管内で拡張され得る。

Wilkへの米国特許第5,409,019号は、冠状バイパスを作成する別の方法を記載し、その方法において弁状のステントが、冠状動脈と左心室との間に形成される開口部内に移植される。この特許は、ステントが経腔的に移植され得ることを記載する。

前出の経腔的アプローチの欠点は、処置デバイス（例えば、米国特許第5,409,019号に記載されるバルーンカテーテルまたはステント送達系）が、膨張され得る前に血管中に挿入されなければいけないことである。ときどき、狭窄は、血管の大部分を閉塞し得るので、ガイドワイヤおよびカテーテルが狭窄内で前進するためのすきまが処置を可能にするために十分でないことがある。さらに、PTA技術を使用して処置し得る動脈遮断は、そのような技術が有益に用いられ得る、解剖学的構造の部分に限定される。

(8)

特表2001-503291

さらに、上述の技術一開手術(open-surgery)および経管的の両方一は、狭窄が局在化される場合にのみ有用であり、この場合、バイパス移植またはPTA手順が、完了されたとき、正常に近い血流を罹患部に回復させる。しかし、散在性アテローム性硬化症などの特定の条件に対しては、冠状動脈系の相当な部分中に遮断が存在し得る。そのような状況においては、処置は、可能ならば、代表的に心臓移植を伴う。

歴史的に、冠状静脈系を通る逆行性の流動を導入することによって冠状動脈系の散在性遮断を処置する試みがなされてきた。前述のように、例えば、W. Mohl, 「Coronary Sinus Interventions: From Concept to Clinics」, J. Cardiac Surg., Vol. 2, pp. 467-493(1987)において、冠状静脈バイパス移植が試みられており、冠状静脈洞が連結され、そしてシャントが心臓静脈と大動脈との間に移植され、このように永久的な逆行性灌流を提供した。そのようなバイパス移植が心筋層の特定領域の過小灌流(underperfusion)および静脈系の浮腫という結果になることが、観察された。従って、上述のMohl論文において報告されたように、これらの技術は心臓手術においてまれに使用されるが、永久的な逆行性灌流は介入性の心臓学において決して使用されない。

心筋層の長期灌流について、冠状静脈洞を介する逆行性灌流を伴う幻滅にもかかわらず、逆行性冠状静脈灌流は現在、冠状介入手順において、その手順の間、心臓を灌流するために日常的に使用される。Franzら、「Transfemoral Balloon Occlusion of the Coronary Sinus in Patients with Angina Pectoris」, Radiologia Diagnostica, 31(1), pp. 35-41(1990)は、狭心症を有する患者において経大腿冠状静脈洞バルーン閉塞の可能性を示した。近年において、冠状静脈洞を通る血液の逆行性動脈灌流を使用することは、バイパス手順の間 (Kuraokaら、「Antegrade or Retrograde Blood Cardioplegic Method: Comparison of Post-Surgical Right Ventricular Function and Conduction Disturbances」, Japanese J. Thoracic Surg., 48(5), pp. 383-6, (1995)) および高い危険のまたは複雑な血管形成の間 (Lincoffら、「Percutaneous Support Devices for High Risk or Complicated Coronary Angioplasty」, J. Am. Coll. Cardiol., 17(3), pp. 770-780(1991)) 心筋層を保護するための技術として広範な支持を得てき

(9)

特表2001-503291

た。この逆流技術により、持続的で温かな心停止が可能になり、そして閉塞に対して遠位の冠状静脈床を通る血流が可能になる。

冠状静脈系を通る逆行性血流が冠状血管口閉塞(coronary ostial occlusion)によって増加され得ることは、「Coronary Sinus Ostial Occlusion During Retrograde Delivery of Cardioplegic Distribution and Efficiency」、J. Thoracic & Cardiovasc. Surg., 109(5), pp. 941-946(1995)においてRudisらによって報告された。この場合において、血流は、心筋層に対して逆行し、そして排出は、リンパ系およびテバージウス静脈を通る。Huangら、「Coronary Sinus Pressure and Arterial Venting Do Not Affect Retrograde Cardioplegic Distribution」、Annals Thoracic Surg., 58(5), pp. 1499-1504は、心筋層を通る流動は、冠状動脈の閉塞および開口(venting)によって、または冠状逆流圧の増大によって著しく影響されるわけではないと報告した。また、K. Ihkenらは、「Simultaneous Arterial and Coronary Sinus Cardioplegic Perfusion, an Experimental and Clinical Study」、Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Vol. 42, pp. 141-147(June1994)において、心室浮腫、乳酸産生、脂質過酸化、または、バイパス後左心室エラストシスもしくは1回仕事量係数への影響を全く伴わずに、心臓バイパス手術中に動脈および冠状静脈洞の同時逆流を使用することの有益性を示した。

虚血性心臓疾患、および特に散在性アテローム硬化症疾患のより後期の段階にある多くの患者に対して、現在の技術は、救済または希望をほとんど提供しない。そのような場合において、さらに何ヶ月かの間患者の寿命を人道的に伸ばすことは、有意な身体的および感情的な有益性を患者に提供する。

前出を考慮すると、より広範囲の開手術および介入的心臓手順において虚血性心臓疾患を処置するための装置を提供することが、望ましい。

また、静脈系内において浮腫の危険を低減する経静脈心筋灌流を提供するための装置を提供することが、望ましい。

さらに、後期段階にある散在性虚血性心臓疾患を罹患する患者が、かれらの人生の最後の何ヶ月または何年かの間、再び取り戻された活力、低減された痛み、および改善された感情的な快適さを経験することを可能にする装置を提供するこ

(10)

特表2001-503291

とが、望ましい。

発明の要旨

前出を考慮して、本発明の目的は、より広範囲の開手術および介入的心臓学手順において虚血性心臓疾患を処置するための装置を提供することである。

本発明の別の目的は、静脈系内において浮腫の危険を低減する経静脈心筋灌流を提供するための装置を提供することである。

本発明のさらなる目的は、より後期の段階にある散在性虚血性心臓疾患を罹患する患者が、かれらの人生の最後の何ヶ月または何年かの間、再び取り戻された活力、低減された痛み、および改善された感情的な快適さを経験することを可能にし、または例えば、ドナー心臓が移植のために配置され得る間の貴重な時間(critical time)を提供する装置を提供することである。

本発明により、左心室と冠状静脈血管系との間に1つ以上の通路または導管(本明細書中以下、「静脈-心室通路」と称する)を形成し、それによって心筋層の長期逆行性灌流を供給する装置が提供される。

装置の第1の実施態様は、経皮的適用における使用に適し、(右心房における)冠状血管口(coronary ostium)を通して前進され、そして静脈血管系の選択された部分内に位置づけられる。右心房へのアクセスは、鎖骨下静脈および上大静脈、または大腿静脈を通るアプローチのいずれかを使用して確立され得る。一旦1つ以上の適切なサイズの通路が、本発明の装置を使用して、左心室と静脈系の選択された部分との間に形成される。次に、冠状血管口は、本発明に従って構築された栓子または弁で、部分的にまたは完全に閉塞される。

冠状血管口の閉塞の程度は、左心室から静脈系へ流れる血液が心筋層を灌流するように逆方向に流れるように、静脈系において十分な後方圧を提供するように選択される。あるいは、またはさらに、栓子は、静脈-心室通路の出口の上流の静脈の一部分を閉塞し、もしくは通路に隣接した側副枝を閉塞し、または、それら両方を閉塞するように配備される。

さらに本発明に従って、装置は、静脈系において達成される圧力に関連したパラメーターが所定値を超えないように、ある直径の通路またはある数の静脈-心

(11)

特表2001-503291

室通路を提供する。あるいは、またはさらに、流動を限定するステントまたは弁が、必要に応じて、静脈系における過圧力(overpressure)を防ぐように静脈-心室通路に配備され得る。

装置の第2の実施態様は、手術中(intra-operative)技術を使用する、静脈-心室通路の形成およびその通路への支持デバイスの移植を提供する。

本発明の装置のさらなる別の実施態様は、経中隔的(transeptally)または体外的(extracorporeally)にのいずれかで移植され得る導管を包含する。装置の第3の実施態様は、右心房を通過して経中隔的に、および後縦体間隙(posterior pyramidal space)を介して左心室の後中隔心内膜へ斜めに挿入される第1の末端、および右心房の冠状血管口を介して冠状静脈洞へ挿入される第2の末端を含む導管を備える。導管は、必要に応じて、導管および冠状静脈血管系において達成される圧力に関連したパラメーターを所定値の下に維持する手段(例えば、後期心臓拡張期の間の冠状静脈洞から左心室への逆流を防ぐ一方弁)を備え得る。

本発明の第4の実施態様は、手術中手順における使用に適し、その先端付近で左心室と連絡して付けられる第1の末端、および右心房のまたは大静脈の壁を通過して開口部を介して冠状血管口へ挿入される栓子を有する第2の末端を有する導管を備える。この実施態様において、導管の中間領域は、心膜内に配置され、そして冠状静脈洞に入る血流の圧力の調整を補助する弾性材料を備え得る。導管はまた、流動の調整を補助する先細の入口を含み得る。

本発明のさらなる特徴、本発明の性質、および種々の利点は、添付の図面、および以下の好ましい実施態様の詳細な説明からより明らかになる。

図面の簡単な説明

図1Aおよび図1Bは、ヒトの心臓の部分的な、胸肋側および横隔膜側の表面図であり、冠状静脈血管系を示す：

図2は、心筋層の断面図であり、心臓静脈系の特定の構成要素を示す。

図3は、左心室の内部から見た透視図であり、左心室上に横たわる冠状静脈血管系の部分間の空間的関係を示す：

図4は、本発明の第1の実施態様による装置を使用して処置されたヒトの心臓

(12)

特表2001-503291

の部分断面図である；

図5 A～図5 Eは、冠状血管口、または冠状血管系の部分を、部分的にまたは完全に閉塞するための栓子の図示の実施態様である；

図6は、冠状静脈血管系の一部と左心室との間にガイドワイヤを置くためのデバイスの遠位端の断面図である；

図7は、静脈-心室通路を切開するための図示的デバイスの断面図である；

図8は、静脈系の圧力を測定し、および冠状血管口を開塞するためのデバイスの遠位端の断面図である；

図9 Aおよび図9 Bは、静脈-心室通路を通る血流を調節するための図示的ステントの断面図であり、一方図9 Cは、図9 Aおよび図9 Bのステントを移植するための送達デバイスの断面図である；

図10 A～図10 Cは、本発明に従って構築された装置を使用して静脈逆行性灌流を経腔的に提供する工程を示す；

図11は、本発明に従って構築される装置の第2の実施態様の配置を示すヒトの心臓の断面図である；

図12 A、図12 B、および図12 Cは、それぞれ、本発明によって構成された、図示的静脈-心室導管、切開デバイス、および導管送達デバイスである；

図13は、冠状静脈洞を選択的および調節的に拘束するためのデバイスの図示の実施態様である；

図14 A～図14 Cは、図12 Aおよび図13の装置を配置させる順序を絵で示し、一方図14 Dは、図14 Cの線14 D—14 Dに沿って描いた図を示す；

図15は、本発明の第3の実施態様に従って構築される装置の配置を示すヒトの心臓の断面図である；

図16は、左心室と冠状静脈洞との間に導管を形成するための、図15の装置の断面図である；

図17 Aおよび図17 Bは、それぞれ、図15の導管を移植するための装置の図示的断面図、および図16の装置を経皮的に移植するための工程の側面図である；

図18は、図16の導管の第2の末端を移植するためのカテーテルの部分透視

(13)

特表2001-503291

図である；

図19は、本発明に従って構築される第4の実施態様の装置の配置を示すヒトの心臓の断面図である；および

図20は、左心室と冠状静脈洞との間に導管を形成するための、図19に図示した装置の断面図である。

発明の詳細な説明

本発明は、概して、アテローム性動脈硬化症のような虚血性心疾患のびまん性の形態を被る患者について、経静脈的な心筋層灌流を提供するための経皮的なおよび手術中の手順における使用のための装置に関する。本発明によれば、装置は、左心室と冠状静脈血管系との間（すなわち、冠状静脈洞と、連結する心臓静脈との間）に通路または導管を形成して、左心室から排出される血液が静脈系に入り、そして心筋層を灌流することを許容する。本明細書中以後、このような通路または導管を、「静脈-心室通路」という。

さらに本発明によれば、本発明に従って構築される装置は、静脈系において達成される圧力に関連するパラメーターを、好ましくは所定の値よりも低い値に制限する。例えば、静脈系において達成されるピーク圧力は、浮腫を生じると考えられる値（一般に、約60mmHg）よりも低い値に制限され得る。

本発明のこの記載は、以下のように系統立てられる：まず、本発明に関係のある心臓および冠状静脈系の解剖学が記載される。次いで、本発明に従って構築される装置で、例証として処置される心臓が記載される。これに、本発明の装置の第1の実施態様の構成要素およびその操作の記載が続く。本発明の装置の例示的な使用が記載される。最後に、本発明の装置の代替の実施態様が、その装置を用いる例示的な方法とともに記載される。

図1A、1B、および2に関して、ヒト心臓Hの冠状静脈血管系および心筋層静脈のモデルが、それぞれ記載される。静脈系は、大心臓静脈GV、左前下行心臓静脈LADV、中心臓静脈MV、左心房斜静脈OV、左心室後静脈PV、および小心臓静脈SCについての排水路を提供する冠状静脈洞CSを含む。冠状静脈洞CSへ流れる脱酸素化血液は、冠状血管口COを介して右心房に出る。静脈系はさらに、

(14)

特表2001-503291

右心房へ直接排出する前心臓静脈AVを含む。

図2に関して、心筋層Mは、脱酸素化血液を心筋層内静脈IVへ排出する格子状毛細管Cを含む。心筋層内静脈IVから、血液のある画分が心臓静脈へ、心外膜下静脈SEを介して排出されるが、残りはテベージュス静脈TEを介して、直接、心房腔および心室腔に排出される。従常なヒト心臓において、約70%の脱酸素化血液が、冠状静脈洞を介して排出されるが、残りの30%は、ほぼ等量の割合で、リンパ系およびテベージュス静脈を介して、左心房、右心房、左心室、および右心室へ排出されることが報告されている。静脈系の個々の構成要素（すなわち、冠状静脈洞、リンパ系、およびテベージュス静脈）が閉塞される場合、流動は、残りの未閉塞の通路を介して、それ自身再配分されることが同様に、報告されている。

冠状動脈は、心臓収縮の間、左心室において代表的に生じる圧力（一般的に、多くとも約120mmHgのピーク圧力）に耐える、弾力のある組織繊維から形成される。対照的に、心臓静脈系の組織繊維は、冠状動脈系の組織繊維よりも弾力性に非常に乏しく、冠状静脈洞における圧力は、一般的に6～10mmHgを超えない。従って、上記のMohlの文獻に報告されるように、冠状静脈洞を介する長期の逆行性逆流は、心臓静脈の浮腫を導き得、心臓静脈は、一般に、約60mmHgを超える長期の圧力に耐えることができないと考えられている。本発明の装置は、冠状静脈系を介する長期の逆行性逆流の、この顕著な欠点と取り組むことが意図される。

図3において、冠状静脈血管系の部分の相対的な位置が、左心室に関して示され、すなわち、これらの脈管は、左心室の上に直接重なる心外膜上に配置される。より具体的には、冠状静脈洞CS、大心臓静脈GV、左前下行心臓静脈LADV、および左心室後静脈PVの部分は、左心室の上に重なる。図3に示される冠状静脈洞および冠状静脈の空間的關係は、正常な心臓がかなりの変化の程度を示し得るので、例証にすぎないことが意図される。

本発明の装置は、図3に示される左心室と静脈血管系の重なる部分との間の心筋層を介する1つ以上の静脈-心室通路を形成するために用いられる。通路は、組織の中心を好ましくは除去するデバイスによって切断され、それによって通路は、それを通過する流れによって、開通性が維持される。あるいは、通路は、ス

(15)

特表2001-503291

テントとともに並べられ得る。いずれの場合においても、通路の直径、または通路の数は、静脈系において達成されるある基準（例えば、圧力パラメーター）が、所定のある値よりも低いことを確実にするように選択され得る。

静脈-心室通路の形成を完成する際、栓子は、冠状血管口を部分的にまたは完全に閉塞するように、冠状静脈洞において配置され得る。この栓子は、左心室によって静脈系へ排出される酸素化された血液が、逆方向に流れ、それによって心筋層の一部分を逆流する静脈系において、十分な後方圧を生じることが意図される。あるいは、またはさらに、分節に分かれた逆行性逆流は、静脈-心室通路のすぐ近位の心臓静脈（心臓静脈の状況において、近位の方は冠状血管口に最も近接する）を閉塞することにより提供され得る。

次いで図4を参照して、本発明の装置の例証的な適用が記載される。図4は、ヒト心臓Hの部分断面図を示し、この中に本発明の装置が本明細書中以下に記載される例示的な方法に従って配備されている。ヒト心臓Hは、右心房RA、右心室RV、左心房LA、左心室LV、および大動脈A（明瞭のために、肺動脈は省略されている）と通じる上大静脈SVCおよび下大静脈IVCを備える。心臓Hの後方領域から前方領域へ、冠状静脈洞CSは、冠状血管口COを介して右心房RAに入り、心臓Hの後（点線で示す）を通過し、そして大心臓静脈OVおよび左前下行静脈LADVに連結する。

図4において、本発明の装置を用いる処置の完了後の心臓Hが示される。心臓Hは、左心室LVと左前下行心臓静脈LADVとの間に形成される、静脈-心室通路14、および左心室と冠状静脈洞CSとの間に形成される、静脈-心室通路14'を備える。栓子16は、冠状血管口CO中にうちこまれ、そして部分的に、次第に、または完全にいずれかで、冠状血管口COを閉塞する。心臓収縮および心臓拡張期の初期の間、血液は通路14および14'を介して、そして静脈血管系のそれぞれの部分へ排出される（ここで、血液は心筋層の領域に逆流される）。通路14'は、任意の流動制限ステント17を備え、一方左前下行心臓静脈LADVは、通路14の出口のすぐ近位に配備される栓子18を備え、この部分の静脈を大心臓静脈OVから隔離する。

図5～9に関して、装置の第1の実施態様の構成要素が、今や記載される。こ

(16)

特表2001-503291

の装置は、一般に以下を備える：部分的もしくは完全に冠状血管口または静脈血管系の分節を閉塞するための栓子（図5 A～5 E）；静脈系と左心室との間にガイドワイヤ（guidewire）を配置するためのデバイス（図6）；組織の中心を所定のサイズに切断して静脈－心室通路を形成するための一連のデバイス（図7）；静脈系における圧力に関連するパラメーターを必要に応じてモニターするためのデバイス（図8）；ならびに静脈－心室通路の開通性を評価（sizing）および維持するための、任意のステントおよび送達システム（図9 A、9 B、および9 C）。上述に加えて、あるさらなる構成要素（例えば、以前に公知のバルーンカテーテル）が、本発明の装置と組合わせて、本明細書中以下に記載されるように有利に用いられ得る。

次いで、図5 A～5 Dを参照して、本発明に従って構築される栓子12の4つの代替の実施態様が記載される。図5 Aは、米国特許第4,655,771号において記載され、Wallstent® (Schneider (U.S.A.) Inc., Plymouth, Minnesotaから入手可能) として市販されるタイプのステント20を示す。ステント20は、ポリウレタンコーティング22で被覆される縮み込まれたメッシュ構造21を含む。ステント20は、長軸方向に引き伸ばされる場合、減少された直径を呈し、そして長軸方向の拘束が解除される場合、その拡張された直径に戻る。

本発明の情况において、ステント20は、適切な高強度のワイヤ24（例えば、ステンレス鋼）を中央領域23に巻き付けて、収縮25を形成することによって改変される。従って、ステント20が、冠状静脈洞または心臓静脈へ送達され、そして長軸方向の拘束が解除される場合、ステントの末端は広がって脈管の壁と係合する（engage）（上述で援用した米国特許第4,655,771号に記載されるとおり）が、中央領域23は、収縮されたままである。ステント20の中央領域23がどのくらいきつく収縮するかに依存して、ステントは部分的にまたは完全にかのいずれかで脈管を閉塞するために使用され得る。

図5 Bにおいて、栓子の代替の実施態様は、開存性セル（open-cell）の、高いデュロメーターの、発泡体のシリンダー26を含む。発泡体は、冠状静脈洞または心臓静脈への送達のために、圧縮されて、鞘（示さず）の中に挿入され得る。いったん脈管内に配置されると、鞘は回収され、そして発泡体は、その拡張され

(17)

特表2001-503291

た形状を回復することが許容される。発泡体は閉存性セルの構造を有するので、この構造を介して、初めにいくらかの血液が通過することが予期される。しかし、経時的に（例えば、数時間、数日、数週間またはそれより長く）、閉存性セルの発泡体は、詰まりそして凝固し、それによって脈管を次第に閉塞させることがさらに予期される。このことは、心臓が、例えば、リンパ系およびテバージュス静脈を介する、流動の再分配を適応させるための期間を超える期間を有する点で有益な効果を提供することが予期される。

図5Cにおいて、栓子の別の代替の実施態様が記載され、ここでは一層の高いデュロメーターの閉存性セルの発泡体27が、Palmaの米国特許第4,773,665号またはSigwartらの米国特許第5,443,500号に記載されるような、以前に公知のステント28の外側に付着される。図5Cのステント28は、冠状静脈洞または心臓静脈中に好ましくは配置され、次いで閉存性セルの発泡体27が脈管の壁に係合するように、従来の拡張デバイス（示さず）によって拡張される。次いで、ステント28の中央を介する内腔29は、（Palma型ステントにおける永久変形によるか、またはSigwart型ステントにおける歯の固定効果によるかのいずれかで）調整されて、ステントを通る流動を調節し得る。図5Bの実施態様のように、図5Cの栓子の気泡部分27は、ある期間の後に凝固して、それによって静脈系において経路される後方圧の漸増を提供することが予期される。

図5Dにおいて、栓子30は、弾力のある生体適合性の物質（例えばシリコンまたは軟質プラスチック、これはわずかに先細の管状部材31に形成される）を含む。管状部材31は、内腔（bore）32および内腔32に配置される圧力感受性の弁33を備える。管状部材31はさらに、右心房心内臓と接する近位のフランジ34および複数の弾力性のあるとげあるいはリブ（rib）35を備え、これは、栓子30が冠状血管口COを介して冠状静脈洞CSに配置される場合、冠状静脈洞の内側壁に係合し、それによって栓子30を所定の位置に確保する。栓子30はまた、蛍光透視鏡の画像化で栓子30の位置および方向を決定するために、管状部材31の層に包埋された放射線不透過性マーカーリング36（例えば、金輪）を備え得る。

圧力感受性の弁33は、例えば、冠状静脈洞における圧力が、約60mmHgに達す

(38)

特表2001-503291

るまで、開口されたままであり、次いで閉口されて、右心房RAへ排出される静脈-心室通路を介して、静脈系に排出される、任意のさらなる血液を排出する。圧力感受性の弁33は、合流弁の構築について当該分野においてそれ自身公知の知識を用いて、構築され得る。あるいは、図5Eに示すように、栓子30'は、膜37を備え得る。膜37は、完全に内腔32を閉塞し得るか、または減少された直径の孔を備え得（示さず）、ここでは孔は十分な量の血液を、連続的に右心房に排出させて静脈系における圧力を調節する。

次いで図6を参照すると、静脈系から左心室へ、ガイドワイヤを配置するのに適切なデバイス40の遠位末端が記載される。デバイス40は、内腔42および内腔43を有するカテーテル41を含む。内腔42は、近位末端（すなわち、患者の外側）からカテーテルの遠位末端へ伸張し、そしてカテーテル41の遠位末端面において出口44を備える。内腔42は、カテーテル41がそれに沿って進行され得る、ガイドワイヤ101を受容する。内腔43は、カテーテルの近位末端から遠位末端へ伸張し、そしてカテーテル41の側壁における開口部45を介して出る。

デバイス40は、以下のように用いられる：いったんカテーテル41が静脈系における所望の位置（すなわち、冠状静脈洞、大心臓静脈、または他の静脈）に配置されると、鋭くされたチップ47を有するガイドワイヤ46は、チップ47が開口部45を介して出るように、内腔43を介して進行され、心筋層を貫き、そして左心室に入る。次いで、ガイドワイヤ46は、ガイドとして作用する静脈-心室通路をくり貫くために、左心室へ進行して切断道具（本明細書中以後に記載される）を導くか、または左心室において係留で捕獲され得、そして大動脈および大動脈を介して取り出され得る。次いで、ガイドワイヤ46は、所定の位置に保持され、一方カテーテル41は回収される。デバイス40は、好ましくは、カテーテル構築において典型的に用いられる生体適合性の物質（例えば、塩化ポリビニルまたはポリエチレン）から構築される。

図7において、左心室と冠状静脈洞または心臓静脈との間の通路を切断するための、例証的なデバイス50の遠位末端53が記載される。デバイス50は、遠位末端53に付着された選択された直径の鋭くされた管状部材52を有するカテーテル51を含む。デバイス50は、デバイス40によってあらかじめ配置されたガイ

(19)

特表2001-503291

ドワイヤ46に沿って、(心室側または静脈側のいずれかから)進行され、鋭くされた管状部材52は組織に対して、実質的にカテーテル51の長軸方向に対して横向きに促進される。次いで、デバイス50は、手動回転を伴うかまたは伴わないで、速心的に促進され得、心室と冠状静脈洞または心臓静脈との間に所定のサイズの通路をくり貫かれ得る。

静脈-心室通路を介する流動によって生じる、静脈系において達成される圧力に関連するパラメーターは、通路の直径、または通路の数の関数として制御され得ることが予期される。このパラメーターは、例えば、ピーク圧力、平均圧力、または時間に関する圧力の変化の割合 (dp/dt) を含み得る。従って、各々異なる直径の鋭くされた管状部材を有するような、種々のデバイス50は、本明細書中以下に記載されるように、通路を所望の大きさに切断するために、好ましくは臨床医に利用可能である。あるいは、一連の近接した通路が形成され得、従って、流動は、通路の断面積の関数として制御され得る。

デバイス50は、静脈-心室通路を形成するために有利に使用され得るデバイスの種類の単なる例証であり、そして心臓壁を浸透し得る遠位末端のエフェクターを備える別の器械が使用され得る。例えば、あるいは、デバイス50は、例えば米国特許第5,104,393号(これは、本明細書中に参考として援用される)に記載されるようなレーザー切断チップ、または機械的切断要素(例えば、回転刀(これは、アテレクトミーにおいて一般に使用される)、またはRF切除配置を備える。カテーテル51は、好ましくは、カテーテル構築において典型的に用いられる生体適合性物質を含むが、鋭くされた管状部材は金属または金属合金(例えば、ステンレス鋼)を含み得る。

図8において、静脈-心室通路の近傍における静脈系において達成される圧力に関するパラメーターをモニターするために使用されるデバイス60の遠位末端が記載される。デバイス60は、可膨張性バルーン62を保有する外部カテーテル61を備える。内部カテーテル63は、それを介する往復のために外部カテーテル61の内腔64に配置され、そして圧力モニター内腔65および出入口66を備える。圧力モニター内腔65は、その近位末端で、心臓バイパス外科手術において従来使用されるような圧力変換機および圧力モニターシステムに連結される。圧力モ

(20)

特表2001-503291

ニターシステムは、好ましくは、ピーク圧力、平均圧力、または dp/dt のようなパラメータを計算および表示するようにプログラムされる。

デバイス60の操作は以下のようである：デバイス60は、バルーン62が冠状血管口に近接する冠状静脈洞内に配置されるように、静脈側から（すなわち、冠状血管口を介して）ガイドワイヤ101に沿って進行される。次いで、バルーン62は、膨張され、外部カテーテル61を所定の位置に保持し、そして冠状血管口を閉塞する。次いで、内部カテーテル63は、圧力モニター出入口66が静脈-心室通路にすぐ近接して配置されるまで、外部カテーテル61を介して、およびガイドワイヤ101に沿って進行される。それゆえ、デバイス60は静脈-心室通路にすぐ近接する静脈系における圧力をモニターするために用いられ得、そしてそれによって通路が、ピーク圧力（またはある別の関連基準）が所定の値（例えば、60mmHg）を超えるような直径（または数）に切断されないことを確実にする。

次いで、図9A～9Cを参照して、静脈-心室通路の直径の大きさを決定するにおける、または通路の開通性を維持するにおける使用のための任意のステント70が記載される。1つの実施態様において、ステント70は、栓子30にデザインが好ましくは類似し、そしてその周辺に配置される近位のフランジ72、内腔73、および弾力性のあるとげあるいはリブ74を有する管状部材71を備える。ステント70は、好ましくは、その長さに沿って曲がり得る、従順な物質（例えば、シリコンまたは弾力性のあるプラスチック）を含み、従ってステントが曲がりくねった通路を介して経内腔的に輸送されることを許容する。ステント70はまた、比較的剛性の物質（例えば、ステンレス鋼）から形成される金輪75の周囲の管状部材71内に包埋され得る。金輪75が提供される場合、ステントが放射状の圧縮に耐えることを可能にし、それによってステント70が左心室心筋層の取縮に対して内腔73の開通性を維持することを可能にする。

本発明によれば、ステント70は、心臓拡張期の後期の間、静脈系から左心室へ血液が流れることを防止する弁76を備え得る。金輪75のいくつかはまた、蛍光透視鏡の画像化下で可視化される放射線不透過性物質でコートされ得る。近位のフランジ72は、ステント70が静脈-心室通路に移植される場合、冠状静脈洞または心臓静脈の内部壁に接する。とげあるいはリブ74は、ステントを静脈系

(21)

特許2001-503291

への回収から確保するが、近位のフランジ72は、ステントが左心室へ流れることを防止する。

図9Eに示されるステント70'の代替の実施様において、弁76は、中心孔78を有する洗浄装置77によって置換えられる。洗浄装置77は、好ましくは、異なる直径を有する程々の孔78を伴って利用可能である。本発明の1つの局面によれば、孔78のサイズは、静脈系において達成される圧力に関連するパラメーターを調節するために用いられ得る。特に、出願人らは、孔の直径を制御することによって、静脈系に排出される血液の容量が調節され得、従って静脈系において達成される圧力についての圧力関連パラメーターは、所定の値より低く維持され得ることを予期する。

図9Cにおいて、栓子30を送達および移植するための例証的なデバイス80およびステント70が記載される。デバイス80は、外側の鞘81、外側の鞘81内に往復するように配備される推進器部材82、および推進器部材82の遠位末端に付着されたスプール83を備える。推進器部材82およびスプール83は、それぞれ、中心内腔84および85を備え、これらを介してガイドワイヤ46が滑らかに伸張される。スプール83の遠位末端は、ステント70の内腔73をゆるく係合するように必要な大きさにされた段87を含む。

ステント70は、ステントのフランジ72がスプール83と外側の鞘81との間で長軸方向に柔軟に曲げられるように、外側の鞘81内にカテーテル80の遠位末端にロードされ、そして段87が、内腔73の近位末端に係合する。デバイス80は、それが冠状静脈洞または心臓静脈の壁に接するまで、ガイドワイヤ46に沿って進行される。次いで、推進器部材82は、スプール83が、ステント70を、鞘81の外から、ガイドワイヤ46によって導かれ、そしてデバイス50によって形成される静脈-心室通路における係合へ促進するように、外側の鞘81内に進行される。

ステント70は、本発明を実施するにおいて用いられ得るデバイスのタイプの例証にすぎないことが意図される。別のタイプのステント（例えば、Signartに対する米国特許第5,443,500号に記載されるコイル化シートステント）はまた、静脈-心室通路の大きさを決定するためおよび通路の開通性を維持するための両

(22)

特表2001-503291

方に有利に使用され得る。上記のSignartの特許において記載されるコイル化シートステントは、複数の固定される歯を備え、これはバルーン膨張デバイスを用いる選択的な膨張によって、ステントが多くの拡張された直径に拡張されることを可能にする。さらに、このようなステントは弾力性のある物質から形成されるので、これらは、心筋層の収縮の間に負荷される圧搾力に耐えることが予期される。

冠状血管口（または心臓静脈）についての栓子に関して、本明細書中上述に議論されるように、出願人らは、例えば、デバイス50によって形成される1つ以上の静脈-心室通路は、ステント70、または通路を並べる他の手段についての必要性を伴わずに開通性を保持することが予期される。従って、通路が切断されるサイズを制御することによって、静脈系における圧力に関連するパラメータは、所定の値よりも低い値に維持され得る。

あるいは、静脈-心室通路は、ステント70または類似のデバイスを受け入れるために適切な、単一の所定のサイズに切断され得る。この場合において、通路を介する流動はさらに、ステント70において用いられる洗滌装置における孔を選択することによって、または膨張デバイスを用いるコイル化シートステントの放射状の拡張の程度を調整することによって、制御され得る。従って、左心室から冠状静脈洞または心臓静脈（単数または複数）への血液の流動、すなわち静脈系において発達される圧力のプロフィールは、静脈-心室通路のサイズまたは数のいずれかによって制御され得る。

次いで図10A～10Cを参照して、本発明の装置の第1の実施態様を用いる虚血性心臓を処置する例示的な方法が記載される。図10Aを参照して、冠状静脈血管系および左心室に近接の解剖学をマッピングするための遠位に配置された圧電性超音波要素を有する以前に公知のカテーテルを好ましく含むデバイス100が、示される。デバイス100は、腋窩静脈および鎖骨下静脈（示さず）を介して、そして上大静脈SVCを介して右心房RAへ、ガイドワイヤ101に沿って進行される。次いで、デバイス100は、冠状血管口COを介して、冠状静脈洞CSを介して、そして所望の心臓静脈（例えば、左心室後静脈PV）へ進行される。デバイス100によって生じるシグナルは、好ましくは、左心室に近接する全ての静脈の解剖学

(23)

特表2001-503291

をマッピングするために用いられる。冠状静脈洞と、心臓静脈と、左心室の内部との間の正確な空間的關係は、例えば図3に示されるように、確認され得る。

いったん臨床医が患者の心臓の特徴をマッピングすれば、デバイス100が回収され（ガイドワイヤ101は所定の位置に残される）、そして図6のデバイス40がガイドワイヤに沿って、冠状血管口を介して、そして静脈系の選択された部分へ進行される。図4におけるように、複数の静脈-心室通路が形成される場合、デバイス40は先ず、好ましくは静脈血管系の最も遠位の位置（すなわち、冠状血管口から最も離れた位置）に挿入される。

デバイス40が、例えば、蛍光透視鏡を用いて、所望の位置に配置される場合、成形化チップ47が開口部45を介して出て、脈管および心筋層の壁を穿刺し、そして左心室に入るまで、ガイドワイヤ46はカテーテル41の内腔43を介して進行される。次いで、ガイドワイヤ46は、さらに進行されて左心室においてコイルを形成し得るか、または係留され、そして大動脈および大腿動脈を介して取り出される。デバイス40が取り出され、ガイドワイヤ46および101は所定の位置に残される。

。

図10Bに例示されるように、成形化管状部材52が静脈系の壁に対して促進されるまで、デバイス50は、ガイドワイヤ46に沿って進行される。次いで、バルーン62が冠状静脈洞に配置されるように、デバイス60はガイドワイヤ101に沿って進行される。バルーン62（図10Bには見られない）は、膨張されて、部分的にまたは完全に冠状血管口を閉塞し、そして圧力モニター出入口66を備える内部カテーテル63は、デバイス50の遠位末端のすぐ近位の位置まで進行される。次いで、デバイス50は、いくらかの回転運動を伴うかまたは伴わないのいずれかで、ガイドワイヤ46に沿って促進されて心筋層組織の中心を切断し、従って静脈-心室通路90を形成する。

デバイス50による中心の切断が中止される場合、静脈-心室通路を介して通過する血液から生じる静脈系の圧力の増加を測定するためにデバイス60が用いられる。通路の直径が、圧力に関連する測定基準が所定のレベルよりもかなり低い場合、デバイス50はガイドワイヤ46に沿って回収され、そしてより大きな直径コアを切断し得る、別のデバイス50が使用されて静脈-心室通路を拡張し得る。

(24)

特表2001-503291

静脈系の圧力測定基準が受容可能なレベル（例えば、50mmHgのピーク圧力）に達する場合、デバイス50およびガイドワイヤ46は回収され得る。次いで、バルーン62が収縮され、そして同様に回収される。

あるいは、デバイス50によって形成される静脈-心室通路を拡張する代わりに、デバイス40および50は、静脈血管系の同じ部分において複数の近接する穴を作製するために、反復して使用され得る。この様式において、静脈血管系への累積の流動範囲は、所望の圧力に関連するパラメーターが、所定のレベルに達するがそれを超えないように、厳密に増加され得る。

分節の様式で（すなわち、静脈流路を分節に分割することによって）逆行性血流を用いることを、臨床医が所望する場合、図5A～5Cに示されるような栓子は、静脈-心室通路のすぐ近位の心臓静脈に配備されて、部分的にまたは完全に静脈を閉塞し得る（図4の栓子18を参照のこと）。この様式において、臨床医は、静脈-心室通路を介する静脈への血流が、静脈のその分節を介して逆行性様式で移動することを確実にし得る。さらに、本明細書中以下に記載されるように、側副の静脈を介する逆行性流動の損失を減少するために、冠状血管口は部分的にもしくは完全にいずれかで同様に閉塞され得るか、または図5Bおよび5Cに関連して記載される栓子を用いて進行的に閉塞され得る。

手順のこの点で、第1の静脈-心室通路が形成され、栓子は心臓静脈へ配備されて静脈の一部を分離する。あるいは、栓子は何ら配備されず、この場合は、同じ心臓静脈への出口を有する第2の静脈-心室通路が形成され得る。それゆえ、デバイス40は、ガイドワイヤ101に沿って、第1の通路に近位の同じまたは異なる心臓静脈の位置に（または冠状静脈洞の部分に）再度挿入され、そしてガイドワイヤ46は、脈管壁を貫いて左心室に入るように再度配備される。デバイス40が回収され、そしてデバイス60および1つ以上のデバイス50が、適切な直径の静脈-心室通路を切断するために配備される。この工程の完了時に、多くの通路が、左心室と冠状静脈洞および心臓静脈に横たわる部分との間に形成される。

臨床医が1つ以上の静脈-心室通路を介して流動をさらに調節することを所望する事象において、ステント70もしくは70'（または上記のコイルシートステント）は、通路に配備され得る（図4のステント17を参照のこと）。本明細書中

(25)

特表2001-503291

上記のように、孔78は、ステント70を介する流動を制限するために選択され得、それによって選択される圧力に関連するパラメータが所定のレベルを超えないことを確実にする。あるいは、コイル化シートステントが用いられる場合、ガイドワイヤ46に沿って移動されるバルーン膨張カテーテルを用いて、ステントは拡張され得、それによって通路を介する流動はステントの放射状の拡張の程度によって調節される。

次いで図10Cを参照して、1つ以上の通路が、冠状静脈洞または心臓血管と左心室との間に形成される後、図5A～5Eに関して記載されるような栓子92は、冠状血管口に近接する冠状静脈洞に配備されて、部分的または完全に冠状血管口を閉塞する。出願人らは、静脈-心室通路を介して静脈系に入る血液が逆方向に流れるように、十分にこの妨害の形成によって静脈系の全体の圧力が上昇されることを予期する。あるいは、心臓静脈が静脈の長さに沿った複数の栓子の配置によって分節化される場合、出願人らは、冠状血管口の妨害が、ほとんどまたは全く必要とされなくてもよいことを予期する。

図10Cにおいて、図9Cのデバイス80を用いる栓子92の配備が（図5Dの栓子30に類似して）記載される。デバイス80は、栓子92とともにロードされ、そして栓子が冠状血管口を介して入り、そして冠状静脈洞の内側壁に係合するようにガイドワイヤ101に沿って進行される。推進器部材82は、冠状血管口を介して冠状静脈洞へ、栓子92を移植するように進行され、それによって栓子のフランジは右心房RAの心内膜に接触する。次いで、ガイドワイヤ101およびデバイス80は回収され、手順を完了する。

出願人らは本明細書中上記のように処置された心臓が、心臓静脈系を用いて長期の逆行性逆流を維持し得ることを予期する。さらに、静脈および/または冠状静脈洞内の妨害は、脱酸素化血液のより大きな画分が、リンパ系およびテバージュス静脈を介して排出されるように、静脈系内の流動の再分配を生じることが予期される。ならびに、静脈-心室通路のサイズが寸法化され、そして冠状血管口の閉塞の程度が選択され、それによって静脈系における圧力に関連するパラメータは、所定の値を超えないので、冠状静脈バイパス移植の際の上述の歴史的な試みにおいて観察された心臓静脈の浮腫に関連する問題が克服されることが予期さ

(26)

特表2001-503291

れる。

出願人らはさらに、静脈系は冠状動脈と同等の広範さではない（特に、右心室に関して）が、それにもかかわらず、本発明の装置は、右心室の梗塞がほとんど共通でないので、本明細書中上記の例示的な方法に従って使用される場合、大多数の場合において救助を提供することを予期する。

心臓学の分野における当業者に明白であるように、上記の装置は、それ自身公知の他の器械および技術と組合わせて用いられ得る。例えば、従来の血管造形法が、動脈系および静脈系、ならびに左心室の解剖学をマッピングするために用いられ得る。さらに、冠状静脈洞への接近は、大腿静脈を介し有し得る。さらに、左心室と冠状静脈洞または心臓静脈との間の通路は、係蹄を用いて引き出されるガイドワイヤ46の部分に沿って左心室内から、例えば、大腿静脈、大動脈、および大動脈弁を介する挿入によって、デバイス50（または他の適切な切断器械）を進行することにより作製され得る。

次いで図11を参照して、手術中の配備に適切な、本発明の装置の第2の実施態様の使用および配備を例示する心臓が記載される。心臓Hは、左心室と冠状静脈洞CSとの間に形成される静脈-心室通路110、および左心室と左前下行静脈LADVとの間に形成される通路110^aを備える。通路110および110^aのそれぞれは、管状部材111を備え、これはそのそれぞれの静脈-心室通路の開存性を維持する。心臓Hはまた、その流動レギュレーター112に付着され、これは内腔114によって出入口115に結合される加圧帯113を含む。加圧帯113は、冠状血管口の近傍における冠状静脈洞の周囲に配置されるのに対し、出入口115は、胸骨の領域において皮下に配置される。加圧帯113は、可膨張性部材116を備える。可膨張性部材は、出入口115への膨張媒体の注入によって作動され、そして冠状静脈洞を局所的に収縮し、それによって冠状静脈洞から右心房への血液流動の容量を調節する。

図12Aに示すように、管状部材111は、中央内腔120、遠位のフランジ121、心筋層を係合するリブあるいはとげの領域122、および先細の近位の領域123を有する、ある長さの生体適合性の可撓性ホース（例えば、ポリエチレン管）を含む。心臓に配備される場合、フランジ121が左心室の心内膜に接し、そしてとげ

(27)

特表2001-503291

あるいはリブ122が心筋層を係合するように、領域124は心筋層を通り抜けた通路に配置される。近位の領域125は、心外膜を介して伸張し、そして約90°の角度に曲げられて心臓静脈の長さ内に適合される。従って、左心室から排出される血液は、管状部材111の中央内腔120を通過し、そして管状部材が配置される心臓静脈を介して逆行性様式で流れるように指向される。管状部材の遠位領域124は、好ましくは、心筋の収縮の間、崩壊を防止するのに十分な直径強度を有するが、十分な長軸方向の可撓性を有し、近位の領域が心臓静脈に順応するように曲げられることを許容する。

図12Bおよび12Cを参照して、静脈-心室通路を手術中に形成し、そして図12Aの管状部材111を配備するための、本発明に従って構築された装置が記載される。図12Bにおいて、突き雄型のデバイス130は、剛性の延長された柄132および鋭利にしたチップ133を保有するハンドル131を含む。デバイス130は、本明細書中以下に記載される例示的な手順のような手術中の手順の間に用いられ、心臓静脈およびその下にある心筋層の近位および遠位の壁を貫いて、静脈-心室通路を形成する。あるいは、デバイス130は、切断カニキュレの形態を取り得、これは心筋層のコアを切り抜いて、静脈-心室通路を作製する。

図12Bに関して、管状部材111を配備するためのシリンジ型のデバイス135が記載される。デバイス135は、管状部材111を受け入れるチャンバー136、およびチャンバー136に配置されるプランジャー137を備える。管状部材111は、フランジ21がチャンバーの縦軸にほぼ整列されるように、チャンバー136に配置される。プランジャー137は、デバイス130によって形成される静脈-心室通路へ管状部材を排出するためのチャンバー136を介する往復のために配置される。

図13を参照して、流動レギュレーター112がより詳細に記載される。加圧帯113は、好ましくは剛性物質（例えば、生体適合性プラスチック）を含み、例えば、塩化ポリビニルまたはポリエチレンから形成される、可膨脹性部材116を囲む。可膨脹性部材116は、内腔114を介して出入口115へ流体連絡している。内腔114は、好ましくは、低コンプライアンスを有する物質を含み、それによって膨張媒体が出入口115へ注入される場合、付加的な膨張媒体は可膨脹性部材の拡張を主に引き起こす。出入口115は、自己密封式の膜117、例えば、シリコン（これ

(28)

特表2001-503291

はくり貫かれていない (non-coring) 従来の針を用いて、膨張媒体が出入口へ注入されることを許容する) を有するチャンバーを備える。出入口115はまた、好ましくは、所望の位置 (例えば、胸骨の近く) に出入口を固定するための縫合リング (sewing ring) を備える。流動レギュレーター112は、米国特許第3,730,186号および同第3,831,583号 (いずれもEdmundsらに対して) に記載されるデバイスにデザインおよび機能が類似する。

図14A~14Dを参照して、図12A~Cおよび13の装置を用いる例示的な方法が記載される。まず、開胸術が行われて縦隔および心臓が曝露される。次いで、外科医は、それを介して逆行性流動を確立することが所望される心臓静脈CVを配置する。図14Aに示されるように、次いで外科医は、心臓静脈CVの近位および遠位の壁を介して、心筋層を介して、そして左心室へ、通路を貫くために、デバイス130を使用する。次いで、デバイス130が回収される。ある角度に曲げられた鉗子、または類似のタイプの器具が用いられて、先のおよびその後の工程の間、拍動する心臓の一部を安定化するために加圧し得る。あるいは、患者の心臓は停止され得、そして患者は心肺バイパスを備えられ得る。

管状部材111がロードされているデバイス135を用いて、外科医は、デバイス135の遠位末端をデバイス130によって形成される通路に挿入する。ブランジャー137が作動されて、管状部材111のフランジ121を左心室に排出する。次いで、図14Bに示されるように、デバイス135が回収され、心臓静脈の近位の壁における穿刺を介して突出する近位の領域125を有する心筋層において係合された管状部材111は残される。

次いで、外科医は、手によるか、または鉗子を用いるかのいずれかによって管状部材111の近位の領域125を操作し、管状部材を曲げて出口を心臓静脈へ指向して、逆行性流動を誘導する。側部切開は心臓静脈が管状部材111の近位の領域を受容することを可能にするために必要とされることが意図される。この工程の完了の際、図14Cに示すように、心臓静脈の近位壁における入口創傷、および近位の領域125を心臓静脈へ曲げるために必要とされる任意の側部切開は、従来の技術を用いて縫糸138により閉じられる。

次いで、外科医は、冠状血管口の近傍における冠状静脈洞に、図13の流動レギ

(29)

特表2001-503291

レギュレーター112の加圧部113を移植し、そして胸骨の領域においてデバイスの出入口115を皮下に移植する。いったん流動レギュレーター112の移植が完了すれば、流動レギュレーターの可膨脹性部材116が膨張されて冠状静脈洞の収縮の最初の程度を作製する。経時的に（例えば、数時間、数日、またはそれ以上）、冠状静脈洞の収縮の程度は、可膨脹性部材116の漸進的な膨張を介して上昇され得、それによって冠状静脈洞から右心房への血液の流動を減少させる。それゆえ、冠状静脈洞は、徐々に、部分的にまたは完全に閉塞され得る。次いで、これは、管状部材111を介する血液の排出を生じ、静脈系が逆行性流動に徐々に順応することを許容しながら、冠状静脈系の漸進的により大きくなる部分を介して逆行性流動を誘導する。

あるいは、流動レギュレーター112を移植するかわりに、図5A～5Eに関して本明細書中上述に記載される任意のデバイスが、冠状血管口に移植されて、冠状血管口のあらかじめ選択される程度の閉塞を達成し得る。

図15を参照して、本発明の装置の第3の実施態様が記載され、ここでは、心臓の同様の部分が、同様の参照の数字で標識される。図15において、導管140の第1の末端141は、右心房RAと左心室LVの後方中隔心内膜との間に作製された通路145に配置されるのに対し、導管140の第2の末端142は冠状血管口COを介して拡張し、そして冠状静脈洞CSの側壁に係合する。

図16に示される導管140は、第1の末端141、第2の末端142、および中央領域143を有し、これは、必要に応じて弁144を備え得る。導管140は、可撓性のおよび従順な物質（例えば、シリコン管）、または適切な合成移植片物質（例えば、ポリエステル繊維物（例えば、Dacron®、E. I. DuPont de Nemours, Wilmington, Delawareの登録商標））から形成され得る。導管140について選択される物質は、導管の移植の意図される方法に依存して変化し得る。例えば、導管140が外科的に移植される場合、導管についてシリコン管のような物質を用いることが有利であり得る。あるいは、導管140が経皮的に移植される場合、カテーテルを介して通過するためにより小さな直径に圧縮され得る生体適合性の繊維物のような物質を用いることが有利であり得る。

導管140の第1の末端141は、そこから管状部材150を配置され、図9AのS

(29)

特表2001-503291

ューレーター112の加圧部113を移植し、そして胸骨の領域においてデバイスの出入口115を皮下に移植する。いったん流動レギュレーター112の移植が完了すれば、流動レギュレーターの可膨脹性部材116が膨張されて管状静脈洞の収縮の最初の程度を作製する。経時的に（例えば、数時間、数日、またはそれ以上）、冠状静脈洞の収縮の程度は、可膨脹性部材116の漸進的な膨張を介して上昇され得、それによって冠状静脈洞から右心房への血液の流動を減少させる。それゆえ、冠状静脈洞は、徐々に、部分的にまたは完全に閉塞され得る。次いで、これは、管状部材111を介する血液の排出を生じ、静脈系が逆行性流動に徐々に順応することを許容しながら、冠状静脈系の前進的により大きくなる部分を介して逆行性流動を誘導する。

あるいは、流動レギュレーター112を移植するかわりに、図5A～5Eに関して本明細書中上述に記載される任意のデバイスが、冠状血管口に移植されて、冠状血管口のあらかじめ選択される程度の閉塞を達成し得る。

図15を参照して、本発明の装置の第3の実施態様が記載され、ここでは、心臓の同様の部分が、同様の参照の数字で標識される。図15において、導管140の第1の末端141は、右心房RAと左心室LVの後方中隔心内膜との間に作製された通路145に配置されるのに対し、導管140の第2の末端142は冠状血管口COを介して拡張し、そして冠状静脈洞CSの側壁を係合する。

図16に示される導管140は、第1の末端141、第2の末端142、および中央領域143を有し、これは、必要に応じて弁144を備え得る。導管140は、可撓性および従順な物質（例えば、シリコン管）、または適切な合成移植片物質（例えば、ポリエステル織物（例えば、Dacron®、E. I. DuPont de Nemours, Wilmington, Delawareの登録商標））から形成され得る。導管140について選択される物質は、導管の移植の意図される方法に依存して変化し得る。例えば、導管140が外科的に移植される場合、導管についてシリコン管のような物質を用いることが有利であり得る。あるいは、導管140が経皮的に移植される場合、カテーテルを介して通過するためにより小さな直径に圧縮され得る生体適合性の織物のような物質を用いることが有利であり得る。

導管140の第1の末端141は、そこから管状部材150を配置され、図9Aのス

(30)

特表2001-503291

テント70に構造が類似する。管状部材150は、ステント70に関して本明細書中上述で記載されるように従順な物質を含み得、移植される場合、心筋層を係合し、そして第1の末端141の移動を防止する、近位のフランジ151および複数のリブあるいはとげ152を備える。管状部材150は、必要に応じて、導管140から左心室への血液の吸込みを防止するために一方向の弁（示さず）を備え得る。

導管140の第2の末端142は、近位のフランジ155、複数の外側に拡張するとびあるいはリブ156、および先細の遠位の部分157を有する管状部材154を備える。心臓に移植される場合、管状部材154の先細の部分157は、冠状血管口を介して冠状静脈洞へ伸張し、一方フランジ155は、右心室内膜に接する。

さらに図16を参照して、導管140は、弁144を備え得、これは導管140の第1の末端141と第2の末端142との間に、管状部材150および154の移植のいずれをも妨害しないように、配置され得る。弁144は、弁76および孔78が図9Aおよび9Bの実施態様において機能するのと同じ様式で、本実施態様において機能する。例えば、弁144は、導管140における圧力が所定の値（例えば、60mmHg）を超える場合、開くように設計され得る。あるいは、導管140内の圧力は、管状部材150および154における入口および出口の大きさおよび先細りの程度によって制御され得る。

導管140のデザインおよび本明細書中上述の記載から明らかであるように、導管140は、移植される場合、冠状静脈洞を介する心筋層の逆行性灌流を提供する。左心室の収縮の間、左心室における血液は、管状部材150を介して、導管140を介して、そして管状部材154における出口を介して冠状静脈洞CSへ排出される。弁144は、存在する場合、所定の圧力で開き、血液を左心室から右心房へ排出するように設計され得るか、または冠状静脈洞における圧力の上昇を減少する固定された直径の孔を提供し得る。出願入らは、本発明のこの局面は、経静脈的な心筋層灌流を提供するための初期の試みにおいて生じた問題を伴わずに改善された心筋層灌流を提供することを予期する。

図15および16の導管140は、従来の外科的技術の変形として本明細書中以後に記載される例示的な方法を用いて、心臓に外科的に移植され得る。特に、心臓を曝露するための従来の胸開術に続いて、切開は、右心房RAの外側壁を介してな

(31)

特表2001-503291

され得る。通路が、カニューレ針を用い、後方錐体腔を介して、右心房RAと左心室LVの後方中隔心内膜との間に形成される。次いで、管状部材150は、通路に移植される。先細の末端157が冠状静脈洞へ伸張し、そしてフランジ155が右心房内膜に接するように、導管の第2の末端154は冠状血管口COに移植される。

あるいは、導管140は、左心室にカテーテルを入れるBrockenbroughの方法の変形である経皮的なアプローチを用いて移植され得る。従来のBrockenbroughの技術は、CARDIAC CATHETERIZATION AND ANGIOGRAPHY、W. Grossman編、63～69頁、Lea & Febiger、Philadelphiaによる出版(1980) (これは、本明細書中に参考として援用される) に、記載される。従来のBrockenbroughの技術において、カテーテルと針との組合せは、右大腿動脈を介し、そして右心房へ進行される。次いで、針は右心房と左心房との間の中隔を貫くために使用され、その後、カテーテルは僧帽弁を介し、そして左心室へ進入される。

Brockenbroughの針キット (United States Catheter and Instrument Corp., Billerica, Massachusettsから入手可能) を用いて、図16の装置を移植する例示的な方法がここで記載される。特に、Brockenbrough針は、標準的なSeldingerの技術を用いて、右内頸静脈を介して右心房へガイドワイヤ上を進入される。次いで、Brockenbrough針は、右心房内膜、後方錐体腔を介し、そして左心室の中隔心内膜を介して進行されて、右心房と左心室の中隔心内膜との間に通路を形成する。Brockenbrough針を用いてなされる中隔を貫く最初の穿刺は、例えば、漸進的により大きいカテーテルを用いて膨張され、次いでこのカテーテルは回収され、ガイドワイヤは所定の位置に残される。

今度は、図17Aを参照して、導管140は中隔を越える通路に配置されるガイドワイヤ160の近位末端上を通される。導管140は、ガイドワイヤ160が弁144を介して (または弁が提供されない場合、自己密封式のシリコン膜を介して) 導管を入れるように、ガイドワイヤ160上に配置され、そして管状部材150を介して拡張される。導管140は、第2のガイドワイヤ161が、弁144 (または膜) および管状部材154を介して拡張するように折り畳まれる。推進器部材162は、フランジ151の近位面に接するように導管140の周囲に配置され、管状部材154および弁144 (または膜) を備えるこの導管140の残部は、推進器部材162の内腔内に

(32)

特表2001-503291

挿入される。次いで、推進器部材162および導管140は、外側の鞘163へロードをかける。この配置を用いて、推進器部材162は、ガイドワイヤ160に沿って遠位方向に管状部材150（および連結された導管140）を押し出すように配置される。

次いで、導管140、推進器部材162、および外側の鞘163は、外側の鞘163の遠位末端が、中隔を越える通路に近接する右心房中隔に接するまで、ガイドワイヤ160に沿って進行される。推進器部材162は、外側の鞘163内を進行されて、管状部材150を中隔を越える通路へと駆動する。それによって、複数のとげあるいはリブ152は、中隔心筋層Mに係合し、一方フランジ151の遠位面は、図17Bに示すように、右心房心内膜に接する。外側の鞘163および推進器部材162は、ガイドワイヤ160に沿って回収され、ガイドワイヤ160および161は、所定の場所に残される。推進器部材162が回収される場合、導管140および管状部材154が配備され、ガイドワイヤ161は、既に管状部材154の遠位末端から伸張されている。次いで、ガイドワイヤ160が回収される。

今度は、図18を参照して、今や記載されるように、その遠位末端にスロット166を有するカテーテル165が用いられる。推進器部材162内からの導管140および管状部材154の配備後、ガイドワイヤ161は、冠状血管口を介して冠状静脈洞に入るように操作される。次いで、カテーテル165が、ガイドワイヤ161に沿って進行される。カテーテル165におけるスロット166は、導管140がスロット166を介してカテーテル165内に滑ることを許容するような大きさにされ、それによって遠位末端部167は、フランジ155の近位面に直接接する。いったんカテーテル165が管状部材154のフランジ155を接触すると、カテーテル165はさらにガイドワイヤ161に沿って進行されて、冠状血管口を介し、そして冠状静脈洞の内側壁との係合へ、管状部材154の先端の末端を駆動する。次いで、カテーテル165およびガイドワイヤ161は回収されて、導管140の移植を完了する。

当業者にはもちろん明らかであるように、上述の方法は例示のみであり、そして導管140を経皮的に移植するために他の方法が用いられ得る。例えば、カテーテル165の代わりに、心筋層バイオブシークテーテルの把持歯が、管状部材154を把持し、そして管状部材を冠状血管口との係合へ進めるために使用され得る。

(33)

特表2001-503291

さらに、第2のバイオペンカテーテルは、所望される場合、導管140のいずれかのまたは両方の末端の移植を補助するために、右大腿動脈を介して右心房へ導入され得る。

今度は、図19および20を参照して、本発明の装置の第4の実施態様が記載される。図16の実施態様と同様に、導管170は、移植される場合、左心室から冠状静脈血管系へ脱酸素化血液を運搬する、ある長さの管（例えば、ポリエチレン管または移植片織物）を含む。導管170は、内腔171、入口末端172、および出口末端173を含む。

入口末端172は、好ましくは、先細の冠状内腔174および縫合リング175を備える。冠状内腔174は、左心室の尖の近くに移植される場合、心筋層へ伸張される長さLを備える。縫合リング175は、例えば、図19に示すように、縫糸181を用いて、導管170を心外膜に付着するための手段を提供する。先細の内腔174は、好ましくは、左心室から内腔171への血液の流動を調節するように、必要な大きさにされる。導管170への血液流動の容量は、先細りによって課される収縮の程度によって達成され得ることが予期される。

出口末端173は、図16の実施態様の管状部材に類似する管状部材176を備え、そして冠状血管口を係合するフランジ177およびリブあるいはとげ178を備える。出口末端173は、右心房または上大静脈における切開を介して、冠状血管口に（例えば、鉗子を用いて）移植される。それによって導管170の出口末端173は、冠状静脈洞の右心房への出口を、部分的にまたは完全にのいずれかでブロックすることによって、冠状血管口COの所定の閉塞の程度を達成する。あるいは、出口末端173における管状部材176は、省略され得、そして出口末端は、従来の財布の紐型の吻合を用いて、冠状静脈洞CSまたは大心臓静脈CCVに直接移植され得る。この代替の実施態様において、冠状血管口は、図5A〜5Eまたは図13の任意のデバイスを用いて、部分的にまたは完全に閉塞され得る。

本発明の圧力制御の局面によれば、導管170の中間領域179は、必要に応じて、弾力性のある拡張可能なまたは従順な部分180（例えば、ラテックスまたは類似のエラストマー物質）を備え得る。従順な部分180は、血流とともに柔軟に膨張および収縮することによって、導管170において達成される圧力を調節すること

(34)

特表2001-563291

を補助する。従順な部分180は、好ましくは、心臓循環の間の血圧におけるサージの結果として、膨張および収縮し、そして冠状静脈血管系へ送達される血液のピーク圧力を減少するにおいて効果的であり得る。あるいは、導管170は、右心房へ過剰な血液を排出するために、出口末端173に近接して配置される弁（図16の実施態様における弁144に類似する）を備える。

さらなる代替の実施態様として、導管170は、入口末端172を複数の出口末端に連結するマニホールドを備え得る。次いで、各出口末端は、心臓静脈血管系の異なる分節に吻合部によって結合され得る。この別の実施態様において、冠状血管口は、なお好ましくは、図5A～5Eまたは図13に関して本明細書中上述に記載される任意のデバイスを用いて、完全にまたは部分的に閉塞される。

図20の導管を移植する例示的な方法が、今や記載される。まず、導管170の入口末端172の直径の長さよりもわずかに小さな内腔を有する切断カニューレが用いられて、心尖の近くの左心室において経壁通路（心筋層を、心内膜から心外膜に伸張する）を作製する。次いで、入口末端170は通路に挿入され、そして縫糸は縫合リング175に適用されて、導管170の入口末端を心臓に吻合部によって結合する。固定された鉗子が、出口末端173は移植されたままで、導管を崩壊し、そして血液の損失を防止するために用いられ得る。さらに、縫合過程の間、血液の損失を減少するために、生体適合性のヒドロゲルが、縫合リングと心外膜との間に配置され得る。

次いで、上大静脈または右心房において、切開がなされ、そして出口末端173の管状部材176が、冠状血管口に移植される。財布の紐のような縫糸190は、導管170が上大静脈または右心房に入る部分で、入口創傷を閉じるために適用される。従って、経壁の通路に配置される入口末端172を介して導管170へ排出される血液は、導管170を介して冠状静脈系へ導かれ、心筋層の逆行性逆流を提供する。

当業者にはもちろん明らかであるように、本発明の装置の上記の例示的な適用は、例証のみであり、そして種々の上記のデバイスは、上述で引用された組合せ以外の組合せで、有利に使用され得る。

本発明の好ましい例証的な実施態様が上記されるが、種々の変更および改変が

(35)

特許2001-503291

本発明から逸脱することなくそこでなされ得ること、ならびに添付の請求の範囲は、本発明の真の精神および範囲内にあるこのような変更および改変の全てに及ぶように意図されることは、当業者に明白である。

【図1】

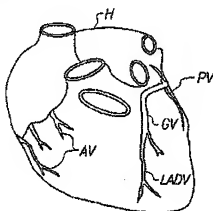


FIG. 1A

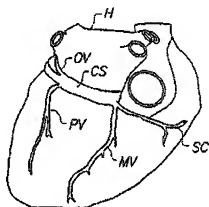


FIG. 1B

(36)

特表2001-503291

【図2】

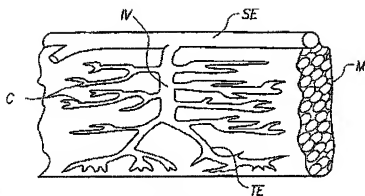


FIG. 2

【図3】

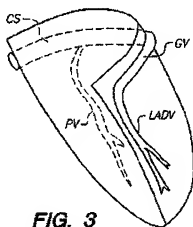
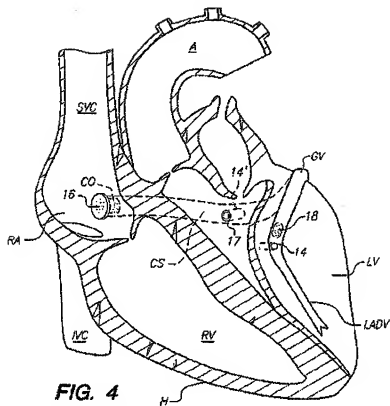


FIG. 3

(37)

特表2001-503291

【図4】



(38)

特表2001-503291

【図5】

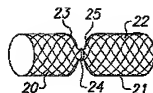


FIG. 5A

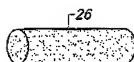


FIG. 5B

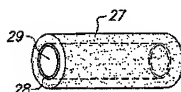


FIG. 5C

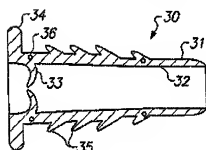


FIG. 5D

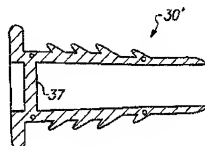


FIG. 5E

【図6】

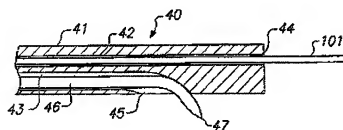


FIG. 6

(39)

特表2001-503291

【図7】

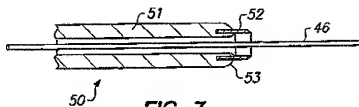


FIG. 7

【図8】

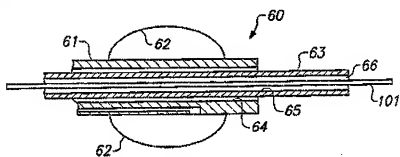


FIG. 8

(40)

特表2001-503291

【図9】

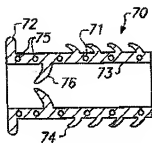


FIG. 9A

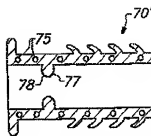


FIG. 9B

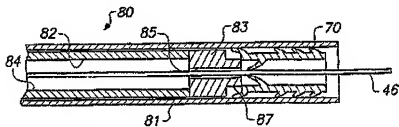
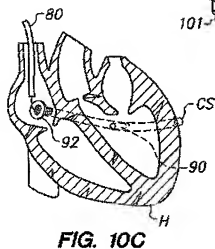
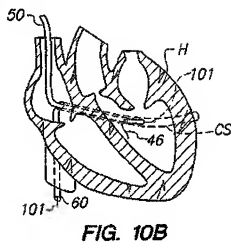
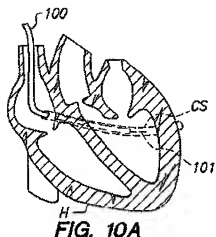


FIG. 9C

(41)

特許2001-503291

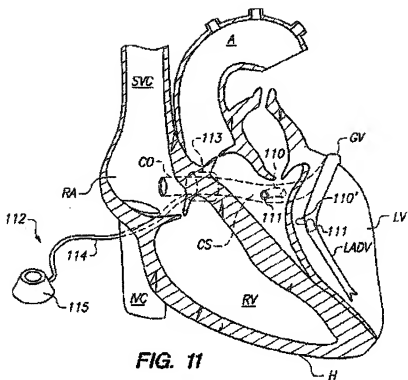
【図10】



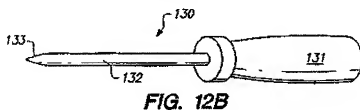
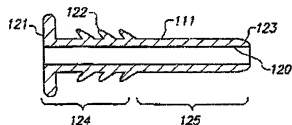
(42)

特表2001-503291

【図 11】



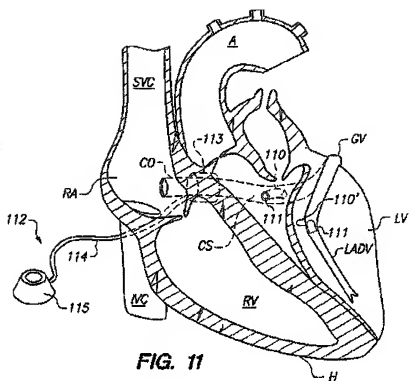
【図 12】



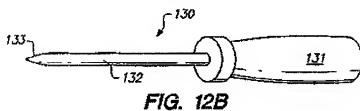
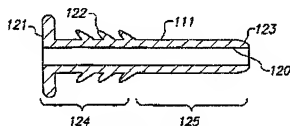
(42)

特表2001-503291

【図11】



【図12】



(43)

特表2001-503291

【図12】

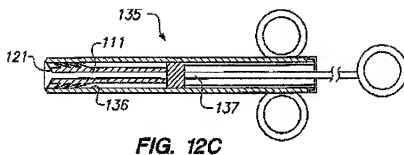


FIG. 12C

【図13】

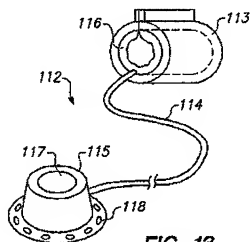


FIG. 13

【図14】

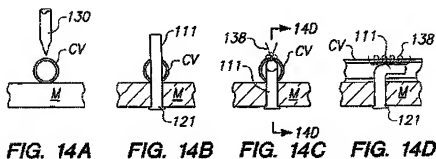


FIG. 14A

FIG. 14B

FIG. 14C

FIG. 14D

(44)

特表2001-503291

【図15】

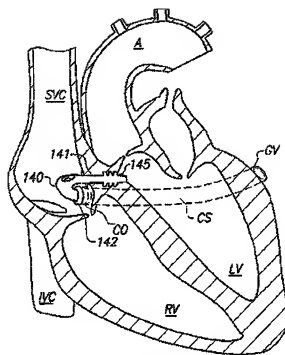


FIG. 15

【図16】

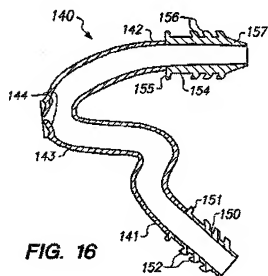


FIG. 16

(45)

特表2001-503291

【図17】

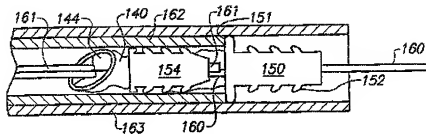


FIG. 17A

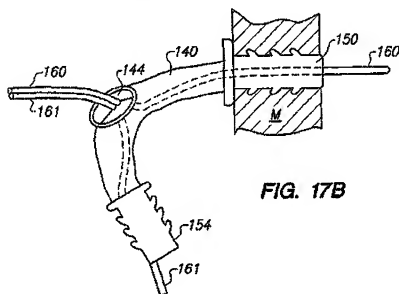


FIG. 17B

【図18】

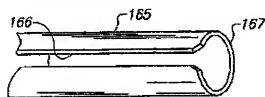


FIG. 18

(45)

特表2001-503291

【圖 19】

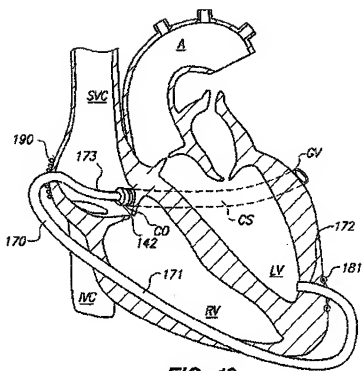


FIG. 19

【圖 20】

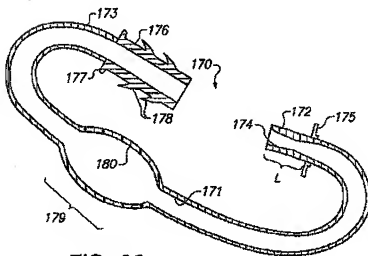


FIG. 20



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

| | | |
|---|-----------|--|
| <p>(51) International Patent Classification 6 : A61F 2/06, A61M 1/10, 5/00</p> | <p>A1</p> | <p>(11) International Publication Number: WO 98/10714 (43) International Publication Date: 19 March 1998 (19.03.98)</p> |
| <p>(21) International Application Number: PCT/US97/16480 (22) International Filing Date: 15 September 1997 (15.09.97) (30) Priority Data: 08/714,466 16 September 1996 (16.09.96) US (71) Applicant: CIRCULATION, INC. [US/US]; The Washington Mutual Tower, Suite 5190, 1201 Third Avenue, Seattle, WA 98101 (US). (72) Inventors: NELSON, James, A.; 5655 N.E. Windermere Road, Seattle, WA 98105 (US). SHMULEWITZ, Ascher; 4338 West Mercer Way, Mercer Island, WA 98040 (US). BURTON, John; 15460 Wing Lake Drive, Minnetonka, MN 55345 (US). (74) Agents: PISANO, Nicola, A. et al.; Fish & Neave, 1251 Avenue of the Americas, New York, NY 10020 (US).</p> | | <p>(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Published With international search report.</p> |
| <p>(54) Title: APPARATUS FOR TREATING ISCHEMIC HEART DISEASE BY PROVIDING TRANSVENOUS MYOCARDIAL PERFUSION</p> | | |
| <p>(57) Abstract</p> <p>An apparatus is provided for use in intra-operative and percutaneous methods for supplying long term retrograde perfusion of the myocardium via one or more conduits (16, 17, 18) disposed between the left ventricle (LV) and the coronary venous vasculature. The conduits (16, 17, 18) are of a selected size and number, and portions of the venous vasculature or coronary ostium (CO) are partially or completely occluded to maintain a parameter related to the pressure attained in the venous vasculature to a value less than a predetermined value.</p> | | |

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

| | | | | | | | |
|----|--------------------------|----|--|----|--|----|--------------------------|
| AL | Albania | ES | Spain | LS | Lesotho | SI | Slovenia |
| AM | Armenia | FI | Finland | LT | Lithuania | SK | Slovakia |
| AT | Austria | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Senegal |
| AU | Australia | GA | Gabon | LV | Latvia | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaijan | GB | United Kingdom | MC | Monaco | TD | Chad |
| BA | Bosnia and Herzegovina | GE | Georgia | MD | Republic of Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tajikistan |
| BE | Belgium | GN | Guinea | MK | The former Yugoslav Republic of Macedonia | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Greece | | | TR | Turkey |
| BG | Bulgaria | HU | Hungary | ML | Mali | TT | Trinidad and Tobago |
| BJ | Benin | IE | Ireland | MN | Mongolia | UA | Ukraine |
| BR | Brazil | IL | Israel | MR | Mauritania | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Iceland | MW | Malawi | US | United States of America |
| CA | Canada | IT | Italy | MX | Mexico | UZ | Uzbekistan |
| CF | Central African Republic | JP | Japan | NE | Niger | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NL | Netherlands | VU | Yugoslavia |
| CH | Switzerland | KG | Kyrgyzstan | NO | Norway | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Democratic People's Republic of Korea | NZ | New Zealand | | |
| CM | Cameroon | | | PL | Poland | | |
| CN | China | KR | Republic of Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Cuba | KZ | Kazakhstan | RO | Romania | | |
| CZ | Czech Republic | LC | Saint Lucia | RU | Russian Federation | | |
| DE | Germany | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Denmark | LK | Sri Lanka | SE | Sweden | | |
| EE | Estonia | LR | Liberia | SG | Singapore | | |

APPARATUS FOR TREATING
ISCHEMIC HEART DISEASE BY PROVIDING
TRANSVENOUS MYOCARDIAL PERFUSION

5 Field Of The Invention

The present invention relates generally to apparatus for treating ischemic heart disease, and more particularly, cases involving diffuse coronary atherosclerosis, by perfusing the myocardium with
10 oxygenated blood from the left ventricle using the coronary venous vasculature.

Background Of The Invention

The cardiac blood perfusion system is composed of two coronary arterial vessels, the left and
15 right coronary arteries, which perfuse the myocardium from the epicardial surface inward towards the endocardium. Blood flows through the capillary systems into the coronary veins, and into the right atrium via the coronary sinus. Two additional systems, the
20 lymphatic and the Thebesian veins, drain a portion of the blood perfused into the myocardium directly into the heart chambers. The venous system has extensive collaterals and, unlike the coronary arteries, does not occlude in atherosclerotic disease.

- 2 -

A number of techniques have been developed to treat ischemic heart disease caused, for example, by atherosclerosis. These treatments have improved the lives of millions of patients worldwide, yet for certain classes of patients current technology offers little relief or hope.

Best known of the current techniques is coronary artery bypass grafting, wherein a thoracotomy is performed to expose the patient's heart, and one or more coronary arteries are replaced with saphenous veins. In preparation for the bypass grafting, the heart is arrested using a suitable cardioplegia solution, while the patient is placed on cardiopulmonary bypass (i.e., a heart-lung machine) to maintain circulation throughout the body during the operation. Typically, a state of hypothermia is induced in the heart muscle during the bypass operation to reduce oxygen utilization, thereby preserving the tissue from further necrosis. Alternatively, the heart may be perfused throughout the operation using either normal or retrograde flow through the coronary sinus, with or without hypothermia. Once the bypass grafts are implanted, the heart is resuscitated, and the patient is removed from cardiopulmonary bypass.

Drawbacks of conventional open heart surgery are that such surgery is time-consuming and costly, involves a significant risk of mortality, requires a lengthy period of recuperation, and involves significant discomfort to the patient.

As a result of the foregoing drawbacks, techniques have been developed that permit coronary bypass grafting to be performed endoscopically, i.e., using elongated instruments inserted through incisions located between the ribs. A drawback of these keyhole

- 3 -

techniques, however, is that they can be used only for coronary arteries that are readily accessible, and not, for example, those located posteriorly.

- Alternatively, techniques such as
- 5 percutaneous transluminal angioplasty ("PTA") have been developed for reopening arteries, such as the coronary arteries, that have become constricted by plaque. In these techniques, a balloon catheter is typically inserted into the stenosis and then inflated to
- 10 compress and crack the plaque lining the vessel, thereby restoring patency to the vessel. Additionally, a vascular prosthesis, commonly referred to as a "stent," may be inserted transluminally and expanded within the vessel after the angioplasty procedure, to
- 15 maintain the patency of the vessel after the PTA procedure.

- U.S. Patent 5,409,019 to Wilk describes an alternative method of creating a coronary bypass, wherein a valve-like stent is implanted within an
- 20 opening formed between a coronary artery and the left ventricle. The patent describes that the stent may be implanted transluminally.

- A drawback of the foregoing transluminal approaches is that the treatment device, e.g., the
- 25 balloon catheter or the stent delivery system described in U.S. Patent 5,409,019, must be inserted in the vessel before it can be expanded. Occasionally, a stenosis may occlude so much of a vessel that there is insufficient clearance to advance a guidewire and
- 30 catheter within the stenosis to permit treatment. In addition, arterial blockages treatable using PTA techniques are restricted to the portions of the anatomy where such techniques can be beneficially employed.

- 4 -

Moreover, the above-described techniques -- both open-surgery and transluminal -- are useful only where the stenosis is localized, so that the bypass graft or PTA procedure, when completed, will restore near normal blood flow to the effected areas. For certain conditions, however, such as diffuse atherosclerosis, blockages may exist throughout much of the coronary artery system. In such situations, treatment, if possible, typically involves heart transplant.

Historically, attempts have been made to treat diffuse blockages of the coronary arterial system by introducing retrograde flow through the coronary venous system. As described, for example, in W. Mohl, "Coronary Sinus Interventions: From Concept to Clinics," J. Cardiac Surg., Vol. 2, pp. 467-493 (1987), coronary venous bypass grafts have been attempted wherein the coronary sinus was ligated, and a shunt was implanted between a cardiac vein and the aorta, thus providing permanent retrograde perfusion. It was observed that such bypass grafts resulted in underperfusion of certain regions of the myocardium and edema of the venous system. Consequently, as reported in the aforementioned Mohl article, these techniques are rarely used in cardiac surgery, while permanent retroperfusion is never used in interventional cardiology.

Despite disenchantment with retroperfusion via the coronary sinus for long-term perfusion of the myocardium, retrograde coronary venous perfusion is now routinely used in coronary interventional procedures to perfuse the heart during the procedure. Franz et al., in "Transfemoral Balloon Occlusion of the Coronary Sinus in Patients with Angina Pectoris," Radiologia

- 5 -

- Diagnostica, 31(1), pp. 35-41 (1990), demonstrated the possibility of transfemoral coronary sinus balloon occlusion in patients with angina pectoris. In recent years, the use of retrograde arterial perfusion of blood through the coronary sinus has gained wide acceptance as a technique to preserve the myocardium during bypass procedures (Kuraoka et al., "Antegrade or Retrograde Blood Cardioplegic Method: Comparison of Post-Surgical Right Ventricular Function and Conduction Disturbances," Japanese J. Thoracic Surg., 48(5), pp. 383-6, (1995)) and during high risk or complicated angioplasty (Lincoff et al., "Percutaneous Support Devices for High Risk or Complicated Coronary Angioplasty," J. Am. Coll. Cardiol., 17(3), pp. 770-780 (1991)). This perfusion technique allows continuous warm cardioplegia and allows the flow of blood through the coronary venous bed distal to the occlusion.

- It has also been reported by Rudis et al. in "Coronary Sinus Ostial Occlusion During Retrograde Delivery of Cardioplegic Solution Significantly Improves Cardioplegic Distribution and Efficiency," J. Thoracic & Cardiovasc. Surg., 109(5), pp. 941-946 (1995), that retrograde blood flow through the coronary venous system may be augmented by coronary ostial occlusion. In this case, blood flows retrograde to the myocardium and drainage is through the lymphatic system and the Thebesian veins. Huang et al., in "Coronary Sinus Pressure and Arterial Venting Do Not Affect Retrograde Cardioplegic Distribution," Annals Thoracic Surg., 58(5), pp. 1499-1504, that flow through the myocardium is not significantly effected by coronary arterial occlusion and venting, or by increases in coronary perfusion pressure. Also, K. Ihnken et al., in "Simultaneous Arterial and Coronary Sinus

- 6 -

Cardioplegic Perfusion, an Experimental and Clinical Study," Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Vol. 42, pp.141-147 (June 1994), demonstrated the benefits of using simultaneous arterial and coronary sinus

5 perfusion during cardiac bypass surgery, with no ventricular edema, lactate production, lipid peroxidation, or effect on post-bypass left ventricular elastance or stroke work index.

For a large number of patients in the later

10 phases of ischemic heart disease, and particularly diffuse atherosclerotic disease, current technology offers little relief or hope. In such instances, humanely extending the patient's life for additional months may provide significant physical and emotional

15 benefits for the patient.

In view of the foregoing, it would be desirable to provide apparatus for treating ischemic heart disease in a wider range of open surgical and interventional cardiology procedures.

20 It also would be desirable to provide apparatus for providing transvenous myocardial perfusion that reduces the risk of edema within the venous system.

It would further be desirable to provide

25 apparatus that enables patients suffering from the later phases of diffuse ischemic heart disease to experience renewed vigor, reduced pain and improved emotional well-being during the final months or years of their lives.

30 Summary Of The Invention

In view of the foregoing, it is an object of this invention to provide apparatus for treating ischemic heart disease in a wider range of open

- 7 -

surgical and interventional cardiology procedures.

It is another object of the present invention to provide apparatus for providing transvenous myocardial perfusion that reduces the risk of edema within the venous system.

It is a further object of this invention to provide apparatus that enables patients suffering from the later phases of diffuse ischemic heart disease to experience renewed vigor, reduced pain and improved emotional well-being during the final months or years of their lives, or which provides critical time during which a donor heart, for example, may be located for transplantation.

In accordance with the present invention, apparatus is provided for forming one or more passageways or conduits between the left ventricle and the coronary venous vasculature (hereinafter referred to a "veno-ventricular passageways"), thereby supplying long-term retrograde perfusion of the myocardium.

A first embodiment of the apparatus, suitable for use in percutaneous applications, is advanced through the coronary ostium (in the right atrium) and positioned within a selected portion of the venous vasculature. Access to the right atrium may be established using either the subclavian veins and the superior vena cava or an approach through a femoral vein. Once one or more passageways of suitable size are formed between the left ventricle and selected portions of the venous system using the apparatus of the present invention. The coronary ostium is then partially or fully occluded with a plug or valve constructed in accordance with the present invention.

The degree of occlusion of the coronary ostium is selected to provide adequate back-pressure in

- 8 -

the venous system, so that blood flowing into the venous system from the left ventricle flows in a retrograde direction to perfuse the myocardium. Alternatively, or in addition, a plug may be deployed
5 to occlude a portion of a vein upstream of the outlet of a veno-ventricular passageway, to occlude collaterals adjacent to the passageway, or both.

Further in accordance with the present invention, the apparatus provides a diameter of the
10 passageway, or a number of veno-ventricular passageways, so that a parameter associated with the pressure attained in the venous system does not exceed a predetermined value. Alternatively, or in addition, a flow-limiting stent or valve optionally may be
15 deployed in the veno-ventricular passageway to prevent overpressure in the venous system.

A second embodiment of the apparatus provides for formation of the veno-ventricular passageways, and implantation of support devices in those passageways,
20 using intra-operative techniques.

Further alternative embodiments of the apparatus of the present invention comprise conduits that may be implanted either transeptally or extracorporeally. A third embodiment of apparatus
25 comprises a conduit that includes a first end, which is inserted transeptally through the right atrium and obliquely into the posterior septal endocardium of the left ventricle via the posterior pyramidal space, and a second end which is inserted into the coronary sinus
30 via the coronary ostium in the right atrium. The conduit may optionally include means for maintaining a parameter associated with the pressure attained in the conduit and coronary venous vasculature below a predetermined value, such as a one-way valve preventing

- 9 -

backflow from the coronary sinus to the left ventricle during the late phases cardiac diastole.

A fourth embodiment of the invention, suitable for use in an intraoperative procedure, comprises a conduit having a first end that is affixed in communication with the left ventricle near its apex, and a second end having a plug that is inserted into the coronary ostium via an opening through the wall of the right atrium or vena cavae. In this embodiment, the mid-region of the conduit is disposed within the pericardium and may comprise an elastic material that assists in regulating the pressure of the blood flow entering the coronary sinus. The conduit may also include a tapered inlet that assists in regulating the flow.

Further features of the invention, its nature and various advantages will be more apparent from the accompanying drawings and the following detailed description of the preferred embodiments.

Brief Description Of The Drawings

FIGS. 1A and 1B are partial sternocostal and diaphragmatic surface views of a human heart illustrating the coronary venous vasculature;

FIG. 2 is a sectional view of the myocardium, showing certain components of the cardiac venous system;

FIG. 3 is a perspective view from inside the left ventricle showing the spatial relationships between the portions of the coronary venous vasculature overlying the left ventricle;

FIG. 4 is a view of a human heart, partly in section, treated using apparatus in accordance with a first embodiment of the present invention;

- 10 -

FIGS. 5A to 5E are illustrative embodiments of plugs for partially or fully occluding the coronary ostium or portions of the coronary vasculature;

FIG. 6 is a sectional view of the distal end of a device for placing a guidewire between a portion of the coronary venous vasculature and the left ventricle;

FIG. 7 is a sectional view of an illustrative device for cutting a veno-ventricular passageway;

FIG. 8 is a sectional view of the distal end of a device for measuring pressure in the venous system and occluding the coronary ostium;

FIGS. 9A and 9B are sectional views of illustrative stents for regulating the flow of blood through a veno-ventricular passageway, while FIG. 9C is a sectional view of delivery device for implanting the stents of FIGS. 9A and 9B;

FIGS. 10A-10C illustrate the steps of transluminally providing venous retroperfusion in using apparatus constructed in accordance with the present invention;

FIG. 11 is a sectional view of a human heart showing the placement of a second embodiment of apparatus constructed in accordance with the present invention;

FIGS. 12A, 12B and 12C are, respectively, an illustrative veno-ventricular conduit, a cutting device and a conduit delivery device constructed in accordance with the present invention;

FIG. 13 is an illustrative embodiment of a device for selectively and adjustably constricting the coronary sinus;

FIGS. 14A to 14C depict the sequence of deploying the apparatus of FIGS. 12A and 13, while FIG.

- 11 -

14D shows the view taken along view line 14D--14D of FIG. 14C;

FIG. 15 is a sectional view of a human heart showing the placement of apparatus constructed in accordance with a third embodiment of the present invention;

FIG. 16 is a sectional view of the apparatus of FIG. 15 for forming a conduit between the left ventricle and the coronary sinus;

FIGS. 17A and 17B are, respectively, an illustrative sectional view of apparatus for implanting the conduit of FIG. 15, and a side view of a step of percutaneously implanting the apparatus of FIG. 16;

FIG. 18 is a partial perspective of a catheter for implanting a second end of the conduit of FIG. 16;

FIG. 19 is a sectional view of a human heart showing the placement of a fourth embodiment of apparatus constructed in accordance with the present invention; and

FIG. 20 is a sectional view of the apparatus of depicted in FIG. 19 for forming a conduit between the left ventricle and coronary sinus.

Detailed Description Of The Invention

The present invention relates generally to apparatus for use in percutaneous and intraoperative procedures for providing transvenous myocardial perfusion for patients suffering from diffuse forms of ischemic heart disease, such as atherosclerosis. In accordance with the present invention, the apparatus forms a passageway or conduit between the left ventricle and the coronary venous vasculature (i.e., coronary sinus and connecting cardiac veins) to permit

- 12 -

blood ejected from the left ventricle to enter the venous system and perfuse the myocardium. Hereinafter, such passageways or conduits are referred to as "veno-ventricular passageways."

- 5 Further in accordance with the present invention, apparatus constructed in accordance with the present invention limits a parameter associated with the pressure attained in the venous system preferably to a value less than a predetermined value. For
- 10 example, the peak pressure attained in the venous system may be limited to a value less than that believed to result in edema, generally, about 60 mm Hg.

- This description of the present invention is organized as follows: First, the anatomy of the heart
- 15 and coronary venous system relevant to the present invention are described. A heart, illustratively treated with apparatus constructed in accordance with the present invention, is then described. This is followed by a description of the components of a first
- 20 embodiment of the apparatus of the present invention and operation thereof. Exemplary use of the apparatus of the present invention is described. Finally, alternative embodiments of the apparatus of the present invention are described, together with exemplary
- 25 methods of employing that apparatus.

- Referring to FIGS. 1A, 1B and 2, the coronary venous vasculature of human heart H and a model of the myocardial veins, respectively, are described. The venous system comprises coronary sinus CS that provides
- 30 drainage for great cardiac vein GV, left anterior descending cardiac vein LADV, middle cardiac vein MV, the oblique vein of the left atrium OV, the posterior vein of the left ventricle PV and small cardiac vein

- 13 -

SC. Deoxygenated blood flowing into coronary sinus CS exits via coronary ostium CO into the right atrium. The venous system further includes anterior cardiac veins AV that drain directly into the right atrium.

- 5 With respect to FIG. 2, myocardium M includes a lattice of capillaries C that drain deoxygenated blood into intramyocardial veins IV. From intramyocardial veins IV, a fraction of the blood drains into the cardiac veins via subepicardial veins
- 10 SE, while the remainder drains through the Thebesian veins TE directly into the atrial and ventricular cavities. It has been reported in healthy human hearts that approximately 70% of the deoxygenated blood is drained through the coronary sinus, while the remaining
- 15 30% is drained in about equal proportions into the left and right atria and ventricles via the lymphatic system and the Thebesian veins. It has likewise been reported that when individual components of the venous system (i.e., the coronary sinus, lymphatic system and
- 20 Thebesian veins) are occluded, the flow redistributes itself through the remaining unoccluded channels.

- The coronary arteries are formed of resilient tissue fibers that withstand the pressures typically generated in the left ventricle during cardiac systole,
- 25 generally up to a peak pressure of about 120 mm Hg. By contrast, the tissue fibers of the cardiac venous system are much less resilient than those of the coronary arterial system, with pressures in the coronary sinus generally not exceeding 6-10 mm Hg.
- 30 Consequently, as reported in the aforementioned Mohl article, long-term retroperfusion via the coronary sinus can lead to edema of the cardiac veins, which are generally believed to be incapable of sustaining long-

- 14 -

term pressures above about 60 mm Hg. The apparatus of the present invention are intended to address this significant drawback of long-term retroperfusion via the coronary venous system.

- 5 In FIG. 3 the relative positions of portions of the coronary venous vasculature are shown with respect to the left ventricle, i.e., those vessels disposed on the epicardium directly overlying the left ventricle. More specifically, portions of the coronary
- 10 sinus CS, the great cardiac vein GV, the left anterior descending cardiac vein LADV, and posterior vein of the left ventricle FV, overlie the left ventricle. The spatial relationships of the coronary sinus and veins depicted in FIG. 3 are intended to be merely
- 15 illustrative, since normal hearts can show a considerable degree of variation.

- The apparatus of the present invention is employed to form one or more veno-ventricular passageways through the myocardium between the left
- 20 ventricle and the overlying portions of the venous vasculature depicted in FIG. 3. The passageways are cut by a device that preferably removes a core of tissue, so that the passageway is kept patent by flow passing therethrough. Alternatively, the passageway
- 25 may be lined with a stent. In either case, the diameter of the passageway, or number of passageways, may be selected to ensure that certain criterion (e.g., a pressure parameter) attained in the venous system is less than some predetermined value.

- 30 Upon completion of the formation of the veno-ventricular passageways, a plug may be disposed in the coronary sinus to partially or completely occlude the coronary ostium. This plug is intended to create sufficient backpressure in the venous system that

- 15 -

oxygenated blood ejected by the left ventricle into the venous system flows in a retrograde direction, thereby perfusing a portion of the myocardium. Alternatively, or in addition, segmental retroperfusion may be

- 5 provided by occluding the cardiac vein just proximally of the veno-ventricular passageway (in the context of the cardiac veins, the proximal direction is closest to the coronary ostium).

- Referring now to FIG. 4, an illustrative
- 10 application of the apparatus of the present invention is described. FIG. 4 depicts human heart H partly in cross-section, within which apparatus of the present invention has been deployed in accordance with the exemplary methods described hereinafter. Human heart H
- 15 includes superior vena cava SVC and inferior vena cava IVC communicating with right atrium RA, right ventricle RV, left atrium LA, left ventricle LV, and aorta A (for clarity, the pulmonary artery has been omitted). From the posterior to anterior regions of the heart H,
- 20 coronary sinus CS enters the right atrium RA via the coronary ostium CO, passes behind heart H (shown in dotted outline), and connects to great cardiac vein GV and left anterior descending vein LADV.

- In FIG. 4, heart H is shown after completion
- 25 of the treatment using the apparatus of the present invention. Heart H includes veno-ventricular passageway 14 formed between left ventricle LV and the left anterior descending cardiac vein LADV and veno-ventricular passageway 14' formed between the left
- 30 ventricle and coronary sinus CS. Plug 16 is lodged in, and either partially, progressively, or fully, occludes coronary ostium CO. During cardiac systole and the early phases of cardiac diastole, blood is ejected

- 16 -

through passageways 14 and 14' and into the respective portions of the venous vasculature where it perfuses a region of the myocardium. Passageway 14' is fitted with an optional flow-limiting stent 17, while left
5 anterior descending cardiac vein LADV includes plug 18 disposed just proximally of the outlet of passageway 14, to segregate that portion of the vein from the great cardiac vein GV.

With respect to FIGS. 5 through 9, the
10 components of the first embodiment of apparatus are now described. This apparatus generally includes: a plug for partially or completely occluding the coronary ostium or a segment of the venous vasculature (FIGS. 5A-5E); a device for placing a guidewire between the
15 venous system and the left ventricle (FIG. 6); a series of devices for cutting a core of tissue of predetermined size to form the veno-ventricular passageways (FIG. 7); a device for optionally monitoring a pressure-related parameter in the venous
20 system (FIG. 8); and an optional stent and delivery system for sizing and maintaining the patency of the veno-ventricular passageway (FIGS. 9A, 9B and 9C). In addition to the foregoing, certain additional components, such as previously known balloon catheters,
25 may be advantageously employed in conjunction with the apparatus of the invention, as described hereinbelow.

Referring now to FIGS. 5A to 5D, four alternative embodiments of plug 12 constructed in accordance with the present invention are described.
30 FIG. 5A depicts stent 20 of the type described in U.S. Patent No. 4,655,771, commercially sold as the Wallstent®, available from Schneider (U.S.A.) Inc., Plymouth, Minnesota. Stent 20 comprises woven mesh structure 21 covered with polyurethane coating 22.

- 17 -

Stent 20 assumes a reduced diameter when stretched longitudinally, and returns to its expanded diameter when the longitudinal restraint is removed.

In the context of the present invention,
5 stent 20 is modified by wrapping mid-region 23 with suitable high strength wire 24, e.g., stainless steel, to form constriction 25. Thus, when stent 20 is delivered into the coronary sinus or a cardiac vein and the longitudinal restraint is removed, the ends of the
10 stent expand into engagement with the walls of the vessel (as described in the above-incorporated U.S. Patent No. 4,655,771), while mid-region 23 remains constricted. Depending upon how tightly mid-region 23 of stent 20 is constricted, the stent may be used
15 either to partially or fully occlude a vessel.

In FIG. 5B, an alternative embodiment of the plug comprises cylinder 26 of open-cell, high durometer, foam. The foam may be compressed and inserted within a sheath (not shown) for delivery into
20 the coronary sinus or a cardiac vein. Once positioned in the vessel, the sheath is withdrawn, and the foam is permitted to resume its expanded shape. Because the foam has an open-cell structure, it is expected that initially some blood will pass through the structure.
25 It is further expected, however, that over a period of time, e.g., a few hours, days, weeks or longer, the open-cell foam will clog and clot off, thereby progressively occluding the vessel. This is expected to provide a beneficial effect in that the heart has a
30 period of time over which to accommodate the redistribution of flow, for example, through the lymphatic system and Thebesian veins.

In FIG. 5C, another alternative embodiment of the plug is described, in which a layer of open-cell

- 18 -

foam 27 of high durometer is affixed to the exterior of a previously known stent 28, such as those described in U.S. Patent 4,733,665 to Palmaz or U.S. Patent No. 5,443,500 to Sigwart et al. Stent 28 of FIG. 5C preferably is positioned in the coronary sinus or a cardiac vein, and then expanded by a conventional dilatation device (not shown) so that the open-cell foam 27 engages the wall of the vessel. Lumen 29 through the center of stent 28 may then be adjusted (either by permanent deformation in the Palmaz-type stent, or a ratcheting effect of the teeth in the Sigwart-type stent) to regulate the flow through the stent. Like the embodiment of FIG. 5B, foam portion 27 of the plug of FIG. 5C is expected to clot off after a period of time, thereby providing a gradual increase in the backpressure experienced in the venous system.

In FIG. 5D, plug 30 comprises a resilient biocompatible material, e.g., silicon or soft plastic, which is formed into a slightly tapered tubular member 31. Tubular member 31 includes bore 32 and pressure sensitive valve 33 disposed in bore 32. Tubular member 31 further includes proximal flange 34 that abuts against the right atrial endocardium and a plurality of resilient barbs or ribs 35 that engage the interior wall of the coronary sinus when plug 30 is disposed in coronary sinus CS through coronary ostium CO, thereby securing plug 30 in position. Plug 30 also may include radiopaque marker rings 36, e.g., gold hoops, embedded in the thickness of tubular member 31 for determining the location and orientation of plug 30 under fluoroscopic imaging.

Pressure sensitive valve 33, for example, may be designed to remain closed until the pressure in the coronary sinus reaches about 60 mm Hg, and then open to

- 19 -

vent any additional blood ejected into the venous system via the veno-ventricular passageway to be vented into right atrium RA. Pressure sensitive valve 33 may be constructed employing knowledge per se known in the art for construction of synthetic valves. Alternatively, as shown in FIG. 5E, plug 30' may include membrane 37. Membrane 37 completely occludes lumen 32, or may include a reduced diameter aperture (not shown), wherein the aperture lets sufficient quantities of blood be continuously vented into the right atrium to regulate the pressure in the venous system.

Referring now to FIG. 6, the distal end of device 40 suitable for placing a guidewire from the venous system to the left ventricle is described. Device 40 comprises catheter 41 having lumens 42 and 43. Lumen 42 extends from the proximal end (i.e., outside the patient) to the distal end of the catheter, and includes outlet 44 in the distal endface of catheter 41. Lumen 42 accepts guidewire 101 along which catheter 41 may be advanced. Lumen 43 extends from the proximal end to the distal end of catheter, and exits through opening 45 in the lateral wall of catheter 41.

Device 40 is employed as follows: Once catheter 41 is positioned at a desired location in the venous system (i.e., the coronary sinus, great cardiac vein or other vein), guidewire 46 having sharpened tip 47 is advanced through lumen 43 so that tip 47 exits through opening 45, punctures the myocardium, and enters the left ventricle. Guidewire 46 is then advanced into the left ventricle to guide a cutting tool, described hereinafter, to core out a veno-ventricular passageway serve as a guide, or may be

- 20 -

captured with a snare in the left ventricle and brought out via the aorta and femoral artery. Guidewire 46 is then retained in position while catheter 41 is withdrawn. Device 40 is preferably constructed of
5 biocompatible materials typically employed in catheter construction, e.g., polyvinyl chloride or polyethylene.

In FIG. 7, the distal end of illustrative device 50 for cutting a passageway between the left ventricle and the coronary sinus or cardiac vein is
10 described. Device 50 comprises catheter 51 having sharpened tubular member 52 of selected diameter affixed to distal end 53. Device 50 is advanced along guidewire 46 previously placed by device 40 (either from the ventricle side or the venous side), so that
15 sharpened tubular member 52 is urged against the tissue, substantially transverse to the longitudinal orientation of catheter 51. Device 50 may then to urged distally, with or without manual rotation, to core out a passageway of predetermined size between the
20 ventricle and the coronary sinus or cardiac vein.

It is expected that a parameter associated with the pressure attained in the venous system, caused by flow through the veno-ventricular passageway, may be controlled as a function of the diameter of the
25 passageway, or number of passageways. This parameter may include, for example, peak pressure, mean pressure or rate of change of the pressure with respect to time (dP/dt). Accordingly, a variety of devices 50, each having a sharpened tubular member of different
30 diameter, preferably are available to the clinician to cut the passageway to a desired size, as described hereinbelow. Alternatively, a series of adjacent passageways may be formed, and the flow thus controlled as a function of the cross-sectional area of the

- 21 -

passageways.

Device 50 is merely illustrative of the kind of device which may be advantageously employed to form the veno-ventricular passageways, and other instruments including a distal end effector capable of penetrating the cardiac wall may be used. For example, device 50 may alternatively include laser cutting tip, as described, for example, in U.S. Patent 5,104,393, which is incorporated herein by reference, or a mechanical cutting element, such as a rotating blade (commonly used in atherectomy), or an RF ablation arrangement. Catheter 51 preferably comprises a biocompatible material typically employed in catheter construction, while the sharpened tubular member may comprise a metal or metal alloy, e.g., stainless steel.

In FIG. 8, the distal end of device 60 used in monitoring a parameter related to the pressure attained in the venous system in the vicinity of the veno-ventricular passageway is described. Device 60 includes outer catheter 61 carrying inflatable balloon 62. Inner catheter 63 is disposed in lumen 64 of outer catheter 61 for reciprocation therethrough, and includes pressure monitoring lumen 65 and port 66. Pressure monitoring lumen 65 is connected at its proximal end to a pressure transducer and pressure monitoring system, as are conventionally used in cardiac bypass surgery. The pressure monitoring system is preferably programmed to compute and display a parameter such as peak pressure, mean pressure, or dP/dt .

Operation of device 60 is as follows: device 60 is advanced along guidewire 101 from the venous side (i.e., through the coronary ostium) so that balloon 62 is disposed within the coronary sinus adjacent to the

- 22 -

coronary ostium. Balloon 62 is then inflated to retain outer catheter 61 in position and occlude the coronary ostium. Inner catheter 63 is then advanced through outer catheter 61, and along guidewire 101, until
5 pressure monitoring port 66 is disposed just adjacent to the veno-ventricular passageway. Device 60 may therefore be employed to monitor the pressure in the venous system just adjacent to the veno-ventricular passageway, and thereby ensure that the passageway is
10 not cut to a diameter (or in numbers) at which the peak pressure (or some other relevant criterion) exceeds a predetermined value (e.g., 60 mm Hg).

Referring now to FIGS. 9A to 9C, optional stent 70 for use in sizing the diameter of a veno-
15 ventricular passageway or maintaining the patency of the passageway is described. In one embodiment, stent 70 is preferably similar in design to plug 30, and includes tubular member 71 having proximal flange 72, bore 73 and resilient barbs or ribs 74 disposed around
20 its circumference. Stent 70 preferably comprises a compliant material capable of bending along its length, such as silicon or a resilient plastic, thus permitting the stent to be transported transluminally through tortuous passages. Stent 70 also may have embedded
25 within tubular member 71 circumferential hoops 75 formed of a relatively rigid material, e.g., stainless steel. Hoops 75, if provided, enable the stent to resist radial compression, thereby enabling stent 70 to maintain the patency of bore 73 against contraction of
30 the left ventricular myocardium.

In accordance with the present invention, stent 70 may include valve 76 that prevents blood from being drawn from the venous system into the left ventricle during the later phases of cardiac diastole.

- 23 -

Certain of hoops 75 also may be coated with a radiopaque material visible under fluoroscopic imaging. Proximal flange 72 abuts against the interior wall of the coronary sinus or cardiac vein when stent 70 is implanted in the veno-ventricular passageway. Barbs or ribs 74 secure the stent from being withdrawn into the venous system, while proximal flange 72 prevents the stent from being drawn into the left ventricle.

In an alternative embodiment of stent 70' shown in FIG. 9B, valve 76 is replaced by washer 77 having central aperture 78. Washer 77 preferably is available with a variety of apertures 78 having different diameters. In accordance with one aspect of the invention, the size of aperture 78 may be employed to regulate the parameter associated with the pressure attained in the venous system. In particular, applicants expect that by controlling the diameter of the aperture, the volume of blood ejected into the venous system may be regulated, and thus a pressure-related parameter for the pressure attained in the venous system may be kept below a predetermined value.

In FIG. 9C, an illustrative device 80 for delivering and implanting plug 30 and stent 70 are described. Device 80 includes exterior sheath 81, pusher member 82 disposed to reciprocate within exterior sheath 81 and spool 83 affixed to the distal end of pusher member 82. Pusher member 82 and spool 83 include central bores 84 and 85, respectively, through which guidewire 46 slidably extends. The distal end of spool 83 includes step 87 that is dimensioned to loosely engage bore 73 of stent 70.

Stent 70 is loaded into the distal end of catheter 80 within exterior sheath 81 so that flange 72 of the stent is flexibly bent longitudinally between

- 24 -

spool 83 and exterior sheath 81, and step 87 engages the proximal end of bore 73. Device 80 is advanced along guidewire 46 until it abuts against the wall of the coronary sinus or cardiac vein. Pusher member 82 is then advanced within exterior sheath 81 so that spool 83 urges stent 70 out of sheath 81 and, guided by guidewire 46, into engagement in the veno-ventricular passageway formed by device 50.

Stent 70 is intended to be merely illustrative to the types of devices that may be employed in practicing the present invention. Other types of stents, such as the coiled-sheet stent described in U.S. Patent No. 5,443,500 to Sigwart also may be advantageously used to both size the veno-ventricular passageway and to keep it patent. The coiled sheet stent described in the above-mentioned Sigwart patent includes a plurality of locking teeth, which enable the stent to be expanded to a number of expanded diameters by selective inflation with a balloon dilatation device. In addition, because such stents are formed of a resilient material, they are expected to withstand crushing forces imposed during contraction of the myocardium.

As discussed hereinabove with respect to the plug for the coronary ostium (or cardiac vein), applicants expect that the one or more veno-ventricular passageways formed by, for example, device 50, will remain patent without the need for stent 70 or other means of lining the passageway. Thus, it is expected that by controlling the size to which the passageway is cut, a parameter associated with the pressure in the venous system may be maintained below a predetermined value.

- 25 -

Alternatively, the veno-ventricular passageways may be cut to a single predetermined size suitable for accepting stent 70 or a similar device. In this case flow through the passageway further may be
5 controlled by selecting the aperture in the washer employed in stent 70, or by adjusting the degree of radial expansion of the coiled sheet stent using a dilatation device. Thus, the flow of blood from the left ventricle into the coronary sinus or cardiac vein
10 (or veins), and hence the pressure profile developed in the venous system, may be controlled either by the size or number of the veno-ventricular passageways.

Referring now to FIGS. 10A to 10C, an exemplary method of treating an ischemic heart using
15 the first embodiment of apparatus of the present invention is described. Referring to FIG. 10A, device 100 is shown which preferably comprises a previously known catheter having distally located piezoelectric ultrasound elements for mapping the coronary venous
20 vasculature and anatomy of the adjacent left ventricle. Device 100 is advanced along guidewire 101 through the axillary and subclavian veins (not shown) and into right atrium RA via superior vena cava SVC. Device 100 is then advanced through coronary ostium CO, through
25 the coronary sinus CS, and into a desired cardiac vein, e.g., the posterior vein of the left ventricle PV. The signals generated by device 100 preferably are employed to map out the anatomy of all of the veins adjacent to the left ventricle. The precise spatial relationships
30 between the coronary sinus, the cardiac veins and interior of the left ventricle may be ascertained, as illustrated, for example in FIG. 3.

Once the clinician has mapped the pertinent features of the heart, device 100 is withdrawn (with

- 26 -

guidewire 101 is left in place) and device 40 of FIG. 6 is advanced along the guidewire, through the coronary ostium and into a selected portion of the venous system. If multiple veno-ventricular passageways are to be formed, as in FIG. 4, device 40 preferably is inserted to the distal-most portion of the venous vasculature first (i.e., that furthest away from the coronary ostium).

When device 40 is positioned at a desired location, for example, using fluoroscopy, guidewire 46 is advanced through lumen 43 of catheter 41 until sharpened tip 47 exits through opening 45 and punctures the wall of the vessel and the myocardium and enters the left ventricle. Guidewire 46 may then be further advanced to form a coil in the left ventricle or snared and brought out through the aorta and a femoral artery. Device 40 is removed, leaving guidewires 46 and 101 in position.

As illustrated in FIG. 10B, device 50 is advanced along guidewire 46 until the sharpened tubular member 52 is urged against the wall of the venous system. Device 60 may then be advanced along guidewire 101 so that balloon 62 is disposed in the coronary sinus. Balloon 62 (not visible in FIG. 10B) is inflated to partially or fully occlude the coronary ostium, and inner catheter 63, including pressure monitoring port 66, is advanced to a position just proximal of the distal end of device 50. Device 50 is then urged along guidewire 46, either with or without some rotational motion, to cut a core of myocardial tissue, thus forming veno-ventricular passageway 90.

When the core cut by device 50 is withdrawn, device 60 is employed to measure the increase in venous system pressure resulting from blood passing through

- 27 -

the veno-ventricular passageway. If the diameter of the passageway is such that a pressure-related metric is far below a predetermined level, device 50 may be withdrawn along guidewire 46, and another device 50, capable of cutting a larger diameter core, may be used to enlarge the veno-ventricular passageway. When the venous system pressure metric reaches an acceptable level (e.g., a peak pressure of 50 mm Hg), device 50 and guidewire 46 may be withdrawn. Balloon 62 is then deflated and withdrawn as well.

Alternatively, instead of enlarging the veno-ventricular passageway formed by device 50, devices 40 and 50 may be used repeatedly to create a plurality of adjacent holes in the same portion of the venous vasculature. In this manner, the cumulative flow area into the venous vasculature may be incrementally increased so the desired pressure-related parameter reaches, but does not exceed, the predetermined level.

If the clinician desires to employ retroperfusion in a segmental fashion, i.e., by breaking up the venous flow path into segments, a plug, such as shown in FIGS. 5A to 5C, may be deployed in the cardiac vein just proximal of the veno-ventricular passageway to partially or completely occlude the vein (see plug 18 of FIG. 4). In this manner, the clinician may ensure that blood flow into the vein through the veno-ventricular passageway will move in a retrograde fashion through that segment of the vein. In addition, to reduce the loss of retrograde flow through the collateral veins, as described hereinafter, the coronary ostium may be either partially or fully occluded as well, or progressively occluded using the plugs described with respect to FIGS. 5B and 5C.

- 28 -

At this point of the procedure, where a first veno-ventricular passageway has been formed, a plug may be deployed into the cardiac vein, to segregate a portion of the vein. Alternatively, no plug may be
5 deployed, in which case a second veno-ventricular passageway may be formed having an outlet into the same cardiac vein. Device 40 is therefore again inserted along guide wire 101 to a location in the same or a different cardiac vein (or portion of the coronary
10 sinus) proximal of the first passageway, and guidewire 46 is again deployed to puncture the vessel wall and enter the left ventricle. Device 40 is withdrawn, and device 60 and one or more devices 50 are deployed to cut a veno-ventricular passageway of suitable
15 dimensions. At the completion of this step, a number of passageways are formed between the left ventricle, and the overlying portion of the coronary sinus and cardiac veins.

In the event that the clinician desires to
20 further regulate flow through one or more of the veno-ventricular passageways, stent 70 or 70' (or the above-described coil sheet stent) may be deployed in the passageway (see stent 17 in FIG. 4). As described hereinabove, aperture 78 may be selected to limit the
25 flow through stent 70', thereby ensuring that the selected pressure-related parameter does not exceed the predetermined level. Alternatively, if a coiled sheet stent is employed, the stent may be expanded, using a balloon dilatation catheter translated along guidewire
30 46, so that flow through the passageway is regulated by the degree of radial expansion of the stent.

Referring now to FIG. 10C, after one or more passageways are formed between the coronary sinus or cardiac veins and the left ventricle, plug 92, such as

- 29 -

described with respect to FIGS. 5A to 5E, is deployed in the coronary sinus adjacent to the coronary ostium to partially or fully occlude the coronary ostium. Applicants expect that formation of this blockage will

5 raise the overall pressure in the venous system sufficiently so that blood entering the venous system through the veno-ventricular passageways will flow in a retrograde direction. Alternatively, if cardiac veins are segmented by placement of multiple plugs along the

10 length of the vein, applicants expect that little or no blockage of the coronary ostium may be required.

In FIG. 10C, deployment of plug 92 (similar to plug 30 of FIG. 5D) using device 80 of FIG. 9C is described. Device 80 is loaded with plug 92 and

15 advanced along guidewire 101 so that the plug enters through the coronary ostium and engages the interior wall of the coronary sinus. Pusher member 82 is advanced to implant plug 92 into the coronary sinus through the coronary ostium, so that the flange of the

20 plug contacts the endocardium of right atrium RA. Guidewire 101 and device 80 are then withdrawn, completing the procedure.

Applicants expect that a heart treated as described hereinabove can sustain long-term retrograde

25 perfusion of the myocardium using the cardiac venous system. In addition, it is expected that the blockages within the veins and/or coronary sinus will cause a redistribution of flow within the venous system so that a greater fraction of deoxygenated blood exits via the

30 lymphatic system and the Thebesian veins. And because the sizes of the veno-ventricular passageways are dimensioned, and the degree of occlusion of the coronary ostium selected, so that a parameter associated with the pressure in the venous system does

- 30 -

not exceed a predetermined value; it is expected that problems associated with edema of the cardiac veins observed in the aforementioned historical attempts at coronary venous bypass grafting will be overcome.

5 Applicants further note that while the venous system is not co-extensive with the coronary arteries (particularly with respect to the right ventricle), it is nevertheless expected that the apparatus of the present invention, when used in accordance with the
10 exemplary methods described hereinabove, will provide relief in the majority of cases, since right ventricular infarcts are less common.

As will be apparent to one of skill in the art of cardiology, the above described apparatus may be
15 employed in conjunction with other instruments and techniques which are per se known. For example, conventional angiographic methods may be employed to map the arterial and venous systems and the anatomy of the left ventricle. In addition, access to the
20 coronary sinus may be had via the femoral veins. Moreover, passageways between the left ventricle and the coronary sinus or cardiac veins may be created by advancing device 50 (or other suitable cutting instrument) from within the left ventricle along the
25 portion of guidewire 46 brought out using a snare, for example, by insertion through a femoral artery, the aorta, and through the aortic valve.

Referring now to FIG. 11, a heart illustrating use and deployment of a second embodiment
30 of the apparatus of the present invention, suitable for intraoperative deployment, is described. Heart H includes veno-ventricular passageway 110 formed between the left ventricle and coronary sinus CS and passageway 110' formed between the left ventricle and left

- 31 -

anterior descending vein LADV. Each of passageways 110 and 110' is fitted with a tubular member 111, which maintains the patency of its respective veno-ventricular passageway. Heart H also has affixed to it
5 flow regulator 112, which comprises cuff 113 coupled by lumen 114 to port 115. Cuff 113 is disposed surrounding the coronary sinus in the vicinity of the coronary ostium, while port 115 is disposed subcutaneously in the region of the sternum. Cuff 113
10 includes inflatable member 116. The inflatable member is actuated by injection of an inflation medium into port 115, and locally constricts the coronary sinus, thereby regulating the volume of blood flowing from the coronary sinus into the right atrium.

15 As shown in FIG. 12A, tubular member 111 comprises a length of biocompatible flexible hose, e.g., polyethylene tubing, having central lumen 120, distal flange 121, a region of ribs or barbs 122 that engage the myocardium, and tapered proximal region 123.
20 When deployed in the heart, region 124 is disposed in a passageway cut through the myocardium so that flange 121 abuts against the left ventricular endocardium and barbs or ribs 122 engage the myocardium. Proximal region 125 extends through the epicardium and is bent
25 to approximately a 90° angle to fit within a length of a cardiac vein. Thus, blood ejected from the left ventricle passes through central lumen 120 of tubular member 111 and is directed to flow in a retrograde fashion through the cardiac vein in which the tubular
30 member is disposed. Distal region 124 of tubular member preferably has adequate diametral strength to prevent collapse during contraction of the myocardium, while having sufficient longitudinal flexibility to permit the proximal region to be bent to accommodate

- 32 -

the cardiac vein.

Referring to FIGS. 12B and 12C, apparatus constructed in accordance with the present invention for intraoperatively forming a veno-ventricular passageway and deploying tubular member 111 of FIG. 12A are described. In FIG. 12B awl-type device 130 comprises handle 131 carrying rigid elongated shaft 132 and sharpened tip 133. Device 130 is employed during an intraoperative procedure, such as the exemplary procedure described hereinbelow, to puncture the proximal and distal walls of a cardiac vein and the underlying myocardium to form a veno-ventricular passageway. Alternatively, device 130 may take the form of a cutting cannula, that cuts and extracts a core of myocardium to create the veno-ventricular passageway.

With respect to FIG. 12B, syringe-type device 135 for deploying tubular member 111 is described. Device 135 includes chamber 136 that accepts tubular member 111 and plunger 137 disposed in chamber 136. Tubular member 111 is disposed in chamber 136 so that flange 121 is approximately aligned with the longitudinal axis of the chamber. Plunger 137 is arranged for reciprocation through chamber 136 to eject the tubular member into the veno-ventricular passageway formed by device 130.

Referring to FIG. 13, flow regulator 112 is described in greater detail. Cuff 113 preferably comprises a rigid material, such as a biocompatible plastic, and encloses inflatable member 116, formed, for example, from polyvinyl chloride or polyethylene. Inflatable member 116 is in fluid communication via lumen 114 to port 115. Lumen 114 preferably comprises a material having low compliance, so that when

- 33 -

inflation medium is injected into port 115, the additional inflation medium primarily causes expansion of the inflatable member. Port 115 includes a chamber having self-sealing membrane 117, for example, silicon, that permits an inflation medium to be injected into the port using a conventional non-coring needle. Port 115 also preferably includes a sewing ring for fastening the port in a desired location, e.g., near the sternum. Flow regulator 112 is similar in design and function to the devices described in U.S. Patent Nos. 3,730,186 and 3,831,583, both to Edmunds et al.

Referring now to FIGS. 14A-14D, an exemplary method of employing the apparatus of FIGS. 12A-C and 13 is described. A thoracotomy is first performed to expose the mediastinum and the heart. The surgeon then locates a cardiac vein CV through which it is desired to establish retrograde flow. As shown in FIG. 14A, the surgeon then uses device 130 to puncture a passageway through the proximal and distal walls of cardiac vein CV, through the myocardium, and into the left ventricle. Device 130 is then withdrawn. Angled forceps, or a similar type instrument, may be employed to apply pressure to stabilize a portion of the beating heart during the foregoing and subsequent steps. Alternatively, the patient's heart may be stopped and the patient may be put on cardiopulmonary bypass.

Using device 135, in which a tubular member 111 has been loaded, the surgeon inserts the distal end of device 135 into the passageway formed by device 130. Plunger 137 is actuated to eject flange 121 of tubular member 111 into the left ventricle. Device 135 is then withdrawn, leaving tubular member 111 engaged in the myocardium with proximal region 125 projecting through the puncture in the proximal wall of the cardiac vein,

- 34 -

as depicted in FIG. 14B.

The surgeon then manipulates proximal region 125 of tubular member 111, either by hand or using a forceps, to bend the tubular member to direct the outlet into the cardiac vein to induce retrograde flow. It is contemplated that a lateral incision may be required to enable the cardiac vein to accept the proximal region of tubular member 111. Upon completion of this step, shown in FIG. 14C, the entry wound in the proximal wall of the cardiac vein, and any lateral incisions required to bend proximal region 125 into the cardiac vein, are closed by sutures 138 using conventional techniques.

The surgeon then implants cuff 113 of flow regulator 112 of FIG. 13 on the coronary sinus in the vicinity of the coronary ostium, and implants port 115 of the device subcutaneously in the region of the sternum. Once the implantation of flow regulator 112 is completed, inflatable member 116 of flow regulator 112 is inflated to create an initial degree of constriction of the coronary sinus. Over a course of time, e.g., several hours, days or longer, the degree of constriction of the coronary sinus may be increased via progressive inflation of inflatable member 116, thereby reducing the flow of blood from the coronary sinus into the right atrium. The coronary sinus therefore may be gradually partially or completely occluded. This, in turn, will cause the blood ejected through tubular members 111 to induce retrograde flow through a progressively larger portion of the coronary venous system, while allowing the venous system to gradually accommodate the retrograde flow.

Alternatively, instead of implanting flow regulator 112, any of the devices described hereinabove

- 35 -

with respect to FIGS. 5A-5E may be implanted in the coronary ostium to achieve a preselected degree of occlusion of the coronary ostium.

Referring now to FIG. 15, a third embodiment of the apparatus of the present invention is described, in which like parts of the heart are labeled with like reference numerals. In FIG. 15, a first end 141 of conduit 140 is placed in passageway 145 created between right atrium RA and the posterior septal endocardium of left ventricle LV, while second end 142 of conduit 140 extends through coronary ostium CO and engages the interior wall of coronary sinus CS.

Conduit 140, shown in FIG. 16, has first end 141, second end 142 and midregion 143, which may optionally include valve 144. Conduit 140 may be formed of a flexible and compliant material, such as silicon tubing, or a suitable synthetic graft material, for example, a polyester fabric, such as Dacron®, a registered trademark of E.I. DuPont de Nemours, Wilmington, Delaware. The material selected for conduit 140 may vary depending upon the intended method of implantation of the conduit. For example, if conduit 140 is to be implanted surgically, there may be advantages to employing a material such as silicon tubing for the conduit. Alternatively, if conduit 140 is to be implanted percutaneously, it may be advantageous to employ a material such as a biocompatible fabric that can be compressed to a smaller diameter to pass through a catheter.

First end 141 of conduit 140 has disposed from it tubular member 150 similar in construction to stent 70 of FIG. 9A. Tubular member 150, which may comprise a compliant material as described hereinabove with respect to stent 70, includes proximal flange 151

- 36 -

and a plurality of ribs or barbs 152 that engage the myocardium and prevent movement of first end 141 when it is implanted. Tubular member 150 may optionally include a one-way valve (not shown) to prevent suction
5 of blood from conduit 140 into the left ventricle.

Second end 142 of conduit 140 includes tubular member 154 having proximal flange 155, a plurality of outwardly extending barbs or ribs 156, and tapered distal portion 157. When implanted in the
10 heart, tapered portion 157 of tubular member 154 extends through the coronary ostium into the coronary sinus, while flange 155 abuts against the right atrial endocardium.

Still referring to FIG. 16, conduit 140 may
15 include valve 144, which may be disposed between first and second ends 141 and 142 of conduit 140, so as to not interfere with implantation of either tubular member 150 or 154. Valve 144 serves the same function in the present embodiment as valve 76 and aperture 78
20 serve in the embodiments of FIGS. 9A and 9B. For example, valve 144 may be constructed to open when the pressure in conduit 140 exceeds a predetermined value, such as 60 mm Hg. Alternatively, the pressure within conduit 140 may be controlled by the size and taper of
25 the inlet and outlets in tubular members 150 and 154.

As will be apparent from the design of conduit 140 and the description hereinabove, conduit 140 provides retroperfusion of the myocardium via the coronary sinus when implanted. During contraction of
30 the left ventricle, blood in the left ventricle is ejected through tubular member 150, through conduit 140, and into coronary sinus CS via the outlet in tubular member 154. Valve 144, if present, may be constructed to open at a predetermined pressure to vent

- 37 -

blood from the left ventricle into the right atrium, or may provide a fixed diameter aperture that reduces the pressure rise in the coronary sinus. Applicants expect that this aspect of the present invention will provide
5 improved myocardium perfusion without the problems encountered in earlier attempts to provide transvenous myocardial perfusion.

Conduit 140 of FIGS. 15 and 16 may be surgically implanted in the heart using the exemplary
10 method described hereinafter as a variation of conventional surgical technique. In particular, following a conventional thoracotomy to expose the heart, an incision may be made through the exterior wall of right atrium RA. A passageway is formed
15 between right atrium RA and the posterior septal endocardium of left ventricle LV via the posterior pyramidal space using a cannulating needle. Tubular member 150 is then implanted in the passageway. Second end 154 of conduit is implanted in coronary ostium CO
20 so that tapered end 157 extends into the coronary sinus and flange 155 abuts against the right atrial endocardium.

Alternatively, conduit 140 may be implanted using a percutaneous approach that is a variation of
25 the Brockenbrough method of catheterizing the left ventricle. The conventional Brockenbrough technique is described in CARDIAC CATHETERIZATION AND ANGIOGRAPHY, W. Grossman, ed., at pages 63-69, published by Lea & Febiger, Philadelphia (1980), which is incorporated
30 herein by reference. In the conventional Brockenbrough technique, a catheter and needle combination is advanced through the right femoral artery and into the right atrium. The needle is then used to puncture the septum between the right and left atria, after which

- 38 -

the catheter is advanced through the mitral valve and into the left ventricle.

- An exemplary method of implanting the apparatus of FIG. 16 is now described using a
- 5 Brockenbrough needle kit, available from United States Catheter and Instrument Corp., Billerica, Massachusetts. In particular, a Brockenbrough needle is advanced over a guidewire into the right atrium via the right internal jugular vein using standard
- 10 Seldinger technique. The Brockenbrough needle is then advanced through the right atrial endocardium, the posterior pyramidal space, and through the septal endocardium of the left ventricle to form a passageway between the right atrium and the septal endocardium of
- 15 the left ventricle. The initial transeptal puncture made with the Brockenbrough needle is dilated using, for example, progressively larger catheters, which are then withdrawn, leaving the guidewire in place.

- Referring now to FIG. 17A, conduit 140 is
- 20 threaded onto the proximal end of guidewire 160 that is positioned in the transeptal passageway. Conduit 140 is placed on guidewire 160 so that the guidewire enters the conduit through valve 144 (or if no valve is provided, through a self-sealing silicon membrane) and
- 25 extends through tubular member 150. Conduit 140 is folded over so that second guidewire 161 extends through valve 144 (or membrane) and tubular member 154. Pusher member 162 is disposed around conduit 140 so that it contacts the proximal face of flange 151, the
- 30 remainder of conduit 140, including tubular member 154 and valve 144 (or membrane), being inserted within a lumen of pusher member 162. Pusher member 162 and conduit 140 are then loaded into exterior sheath 163. Using this arrangement, pusher member 162 is disposed

- 39 -

to push tubular member 150 (and connected conduit 140) in a distal direction along guidewire 160.

Conduit 140, pusher member 162 and exterior sheath 163 are then advanced along guidewire 160 until
5 the distal end of exterior sheath 163 abuts against the right atrial septum adjacent the transeptal passageway. Pusher member 162 is advanced within exterior sheath 163 to drive tubular member 150 into the transeptal passageway. The plurality of barbs or ribs 152 thereby
10 engage septal myocardium M, while the distal face of flange 151 abuts against the right atrial endocardium, as shown in FIG. 17B. Exterior sheath 163 and pusher member 162 are withdrawn along guidewire 160, leaving the guidewires 160 and 161 in place. When pusher
15 member 162 is withdrawn, conduit 140 and tubular member 154 are deployed, with guidewire 161 already extending from the distal end of tubular member 154. Guidewire 160 is then withdrawn.

Referring now to FIG. 18, catheter 165 having
20 slot 166 in its distal end is employed as will now be described. After deployment of conduit 140 and tubular member 154 from within pusher member 162, guidewire 161 is manipulated so that it enters the coronary sinus through the coronary ostium. Catheter 165 is then
25 advanced along guidewire 161. Slot 166 in catheter 165 is sized to permit conduit 140 to slide within catheter 165 through slot 166, so that distal end face 167 abuts directly against the proximal face of flange 155. Once catheter 165 contacts flange 155 of tubular member 154,
30 catheter 165 is further advanced along guidewire 161 to drive the tapered end of tubular member 154 through the coronary ostium and into engagement with the interior wall of the coronary sinus. Catheter 165 and guidewire 161 are then withdrawn, completing the implantation of

- 40 -

conduit 140.

As will of course be apparent to one of skill in the art, the above method is exemplary only, and other methods may be used to percutaneously implant
5 conduit 140. For example, instead of catheter 165, the grasping teeth of a myocardial biopsy catheter may be used to grasp tubular member 154 and steer the tubular member into engagement with the coronary ostium. Additionally, a second biopsy catheter could be brought
10 into the right atrium via the right femoral artery, if desired, to assist in implantation of either or both ends of conduit 140.

Referring now to FIGS. 19 and 20, a fourth embodiment of the apparatus of the present invention is
15 described. Like the embodiment of FIG. 16, conduit 170 comprises a length of tubing (e.g., polyethylene tubing or graft fabric) that, when implanted, carries oxygenated blood from the left ventricle and into the coronary venous vasculature. Conduit 170 comprises
20 lumen 171, inlet end 172 and outlet end 173.

Inlet end 172 preferably includes tapered tubular bore 174 and sewing ring 175. Tubular bore 174 includes length L that extends into the myocardium when
25 implanted near the apex of the left ventricle. Sewing ring 175 provides means for affixing conduit 170 to the epicardium using for, example, sutures 181, as shown in FIG. 19. Tapered bore 174 is preferably dimensioned to regulate the flow of blood from the left ventricle into the lumen 171. It is expected that the volume of blood
30 flowing into conduit 170 may be effected by the degree of constriction imposed by the taper.

Outlet end 173 includes tubular member 176 similar to that of the embodiment of FIG. 16, and includes flange 177 and ribs or barbs 178 that engage

- 41 -

- the coronary ostium. Outlet end 173 is implanted (using, for example, forceps) in the coronary ostium through an incision in the right atrium or superior vena cava. Outlet end 173 of conduit 170 thereby
- 5 achieves a preselected degree of occlusion of the coronary ostium CO, by either partially or fully blocking the outlet of the coronary sinus into the right atrium. Alternatively, tubular member 176 on outlet end 173 may be omitted and the outlet end
- 10 grafted directly to the coronary sinus CS or great cardiac vein GCV using a conventional purse-string type anastomosis. In this alternative embodiment, the coronary ostium may be partially or fully occluded using any of the devices of FIGS. 5A to 5E or FIG. 13.
- 15 In accordance with the pressure regulating aspect of the invention, intermediate region 179 of conduit 170 may optionally include an elastically expandable or compliant portion 180, e.g., comprising latex or a similar elastomeric material. Compliant
- 20 portion 180 assists in regulating the pressures attained in conduit 170 by elastically swelling and contracting with the blood flow. Compliant portion 180 preferably swells and contracts as a result of the surge in blood pressure during the cardiac cycle, and
- 25 may be effective in reducing the peak pressure of the blood delivered into the coronary venous vasculature. Alternatively, conduit 170 may include a valve positioned adjacent to outlet end 173 (similar to valve 144 of the embodiment of FIG. 16), to vent excess blood
- 30 into the right atrium.

As a further alternative embodiment, conduit 170 may include a manifold that connects inlet end 172 to a plurality of outlet ends. Each outlet end may then be anastomosed to a different segment of the

- 42 -

cardiac venous vasculature. In this alternative embodiment, the coronary ostium is again preferably fully or partially occluded using any of the devices discussed hereinabove with respect to FIGS. 5A to 5E or

5 FIG. 13.

An exemplary method of implanting the conduit of FIG. 20 is now described. First, a cutting cannula having a bore slightly smaller than the diameter of length L of inlet end 172 of conduit 170 is employed to
10 create a transmural passageway in the left ventricle near the apex of the heart (extending through the myocardium from the endocardium to the epicardium). Inlet end 70 is then inserted into the passageway, and sutures are applied to sewing ring 175 to anastomose
15 the inlet end of conduit 170 to the heart. Locking forceps may be applied to collapse the conduit and prevent loss of blood while outlet end 173 is being implanted. In addition, a biocompatible hydrogel may be disposed between the sewing ring and the epicardium
20 to reduce blood loss during the suturing process.

An incision is then made in the superior vena cava or right atrium, and tubular member 176 of outlet end 173 is implanted in the coronary ostium. A purse-string suture 190 is applied where conduit 170 enters
25 the superior vena cava or right atrium to close the entry wound. Thus, blood ejected into conduit 170 through inlet end 172 disposed in the transmural passageway is routed via conduit 170 into the coronary venous system to provide retrograde perfusion of the
30 myocardium.

As will of course be apparent to one of skill in the art, the above described exemplary applications of the apparatus of the present invention are illustrative only, and various of the above-described

- 43 -

devices may advantageously be used in combinations other than those recited above.

While preferred illustrative embodiments of the invention are described above, it will be obvious
5 to one skilled in the art that various changes and modifications may be made therein without departing from the invention and the appended claims are intended to cover all such changes and modifications which fall within the true spirit and scope of the invention.

- 44 -

What Is Claimed Is:

1. Apparatus for use in treating ischemic heart disease by providing long-term retrograde transvenous myocardial perfusion, the apparatus comprising:

a conduit disposed between a patient's left ventricle and the patient's venous vasculature, the conduit channeling blood from the left ventricle to the venous vasculature; and

means for achieving a preselected degree of occlusion of the patient's coronary ostium.

2. The apparatus as defined in claim 1 wherein the apparatus further comprises means for regulating a parameter related to the pressure attained in the patient's venous vasculature to a value less than a predetermined value.

3. The apparatus as defined in claim 1 wherein the means for regulating limits a peak pressure attained in the patient's venous vasculature to a value less than 60 mm Hg.

4. The apparatus as defined in claim 1 further comprising:

a cutting instrument for boring a transmural passageway through the myocardium between the left ventricle and a selected portion of the patient's venous vasculature.

5. The apparatus as defined in claim 4 wherein the cutting instrument is adapted for insertion into the coronary sinus via the coronary ostium, the

- 45 -

cutting instrument comprising:

a catheter having a distal end, and a lumen that accepts a guidewire; and

a sharpened tubular member disposed on the distal end of the catheter.

6. The apparatus as defined in claim 4 wherein the cutting instrument forms a transmural passageway having a predetermined cross-sectional area.

7. The apparatus as defined in claim 1 wherein the means for achieving a preselected degree of occlusion also limits a parameter related to the pressure attained in the patient's venous vasculature to a value less than a predetermined value.

8. The apparatus as defined in claim 2 wherein the conduit has an outlet into the patient's venous vasculature and the means for regulating comprises means for achieving a preselected degree of occlusion of a portion of the patient's venous vasculature proximally of the outlet.

9. The apparatus as defined in claim 1 wherein the conduit comprises:

a tubular member having a bore, an exterior surface, and a plurality of engagement means located on the exterior surface.

10. The apparatus as defined in claim 9 wherein the tubular member further comprises means for regulating flow of blood through the tubular member.

- 46 -

11. The apparatus as defined in claim 10 wherein the means for regulating comprises a one-way valve that prevents backflow of blood from the coronary sinus to the left ventricle.

12. The apparatus as defined in claim 10 wherein the means for regulating comprises a constriction in the bore.

13. The apparatus as defined in claim 4 wherein the conduit comprises a lumen defined by tissue surrounding the transmural passageway.

14. The apparatus as defined in claim 1 wherein the conduit comprises a flexible member having a first end, a second end, and a lumen extending therebetween, the apparatus further comprising:

means for engaging the first end of the flexible member in fluid communication with the left ventricle; and

wherein the means for achieving a preselected degree of occlusion comprises means for engaging the second end of the flexible member in the coronary ostium.

15. The apparatus as defined in claim 14 wherein the conduit is adapted to be disposed within a passageway extending from the right atrial endocardium to the left ventricular septal endocardium.

16. The apparatus as defined in claim 14 wherein the means for engaging the first end of the flexible member in fluid communication with the left ventricle comprises a sewing ring.

- 47 -

17. The apparatus as defined in claim 14 wherein the means for engaging the second end of the flexible member comprises a tubular member having an exterior surface and a plurality of ribs or barbs disposed on the exterior surface.

18. The apparatus as defined in claim 14 wherein the conduit further comprises a compliant portion that regulates a parameter related to the pressure attained in the patient's venous vasculature to a value less than a predetermined value.

19. The apparatus as defined in claim 14 wherein the flexible member has an intermediate portion located between the first and second ends, a first region of the conduit near the first end adapted to be disposed in a passageway extending between the right atrial endocardium and the left ventricular septal endocardium, the intermediate portion adapted to be disposed in the right atrium, the apparatus further comprising:

a valve disposed in the intermediate portion to limit a peak pressure attained within the coronary sinus, the valve venting blood from the coronary sinus into the right atrium when the pressure attained within the coronary sinus exceeds a predetermined value.

20. The apparatus as defined in claim 19 wherein the conduit further comprises a one-way valve disposed within the lumen between the first end and the intermediate portion, the one-way valve preventing backflow of blood from the coronary sinus to the left ventricle.

- 48 -

21. The apparatus as defined in claim 1 wherein the means for achieving a preselected degree of occlusion comprises a valve that limits a peak pressure attained within the coronary sinus by venting blood from the coronary sinus into the patient's right atrium when the pressure attained within the coronary sinus exceeds a predetermined value.

22. The apparatus as defined in claim 1 wherein the means for achieving a preselected degree of occlusion comprises:

a woven mesh having a delivery configuration, wherein the woven mesh is longitudinally stretched to a radially contracted position, and a deployed configuration, wherein the woven mesh is released from longitudinal restraint and radially expands;

a biocompatible coating disposed on the woven mesh; and

means for forming a constriction in a mid-region of the woven mesh.

23. The apparatus as defined in claim 1 wherein the means for achieving a preselected degree of occlusion comprises a plug of open-cell foam having high durometer.

24. The apparatus as defined in claim 1 wherein the means for achieving a preselected degree of occlusion comprises:

a deformable tubular member having a delivery diameter for transluminal delivery, and an expanded diameter, wherein the tubular member is deformably expanded by internal application of a radially outwardly directed force; and

- 49 -

a layer of open-cell foam affixed to an exterior surface of the deformable tubular member.

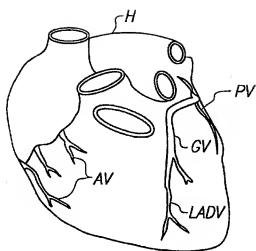
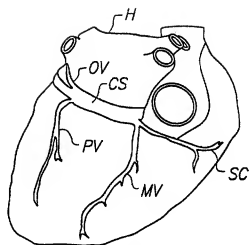
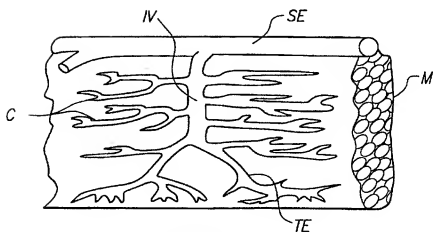
25. The apparatus as defined in claim 1 wherein the means for achieving a preselected degree of occlusion comprises:

a cuff having an inflatable member configured to be disposed surrounding the coronary sinus;

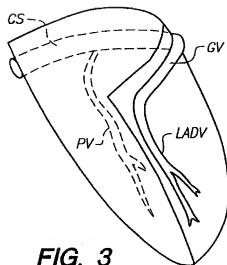
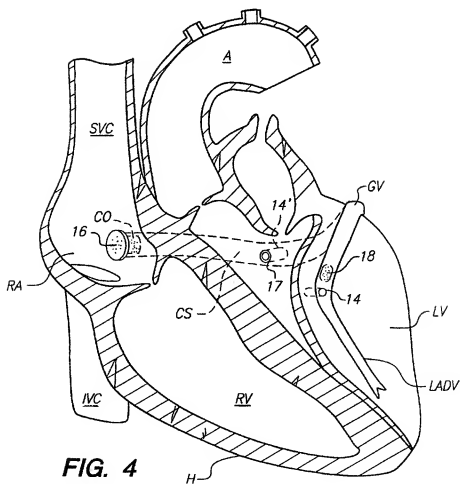
an subcutaneously implantable inflation port;
and

an inflation lumen in fluid communication with the inflatable member and the subcutaneously implantable inflation port.

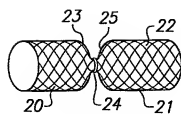
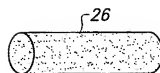
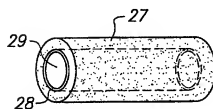
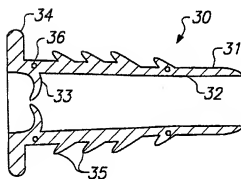
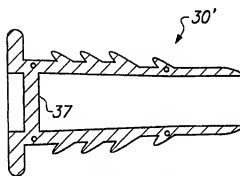
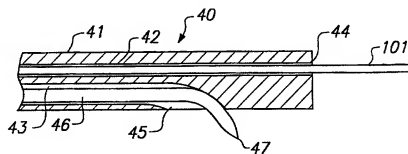
1/10

**FIG. 1A****FIG. 1B****FIG. 2**

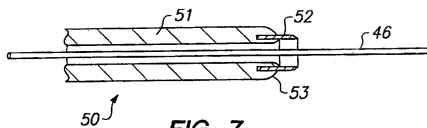
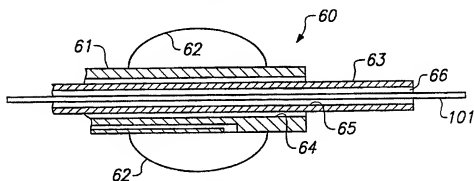
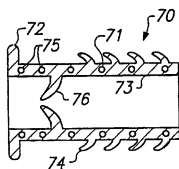
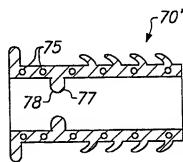
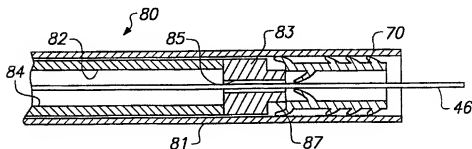
2/10

**FIG. 3****FIG. 4**

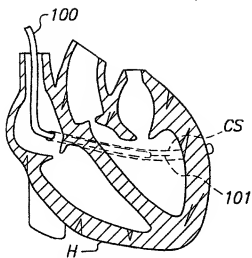
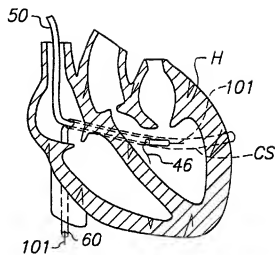
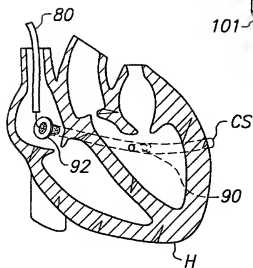
3/10

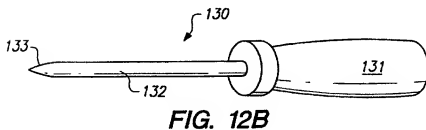
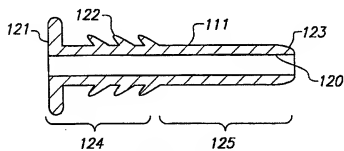
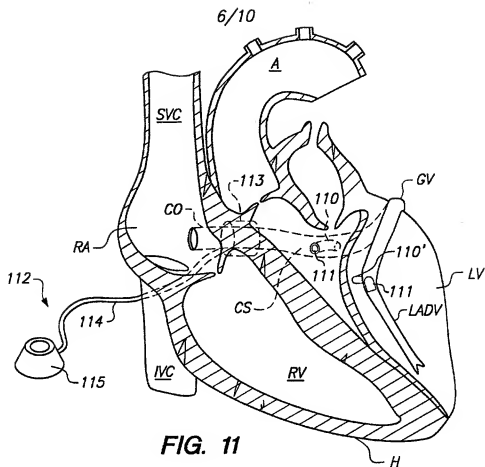
**FIG. 5A****FIG. 5B****FIG. 5C****FIG. 5D****FIG. 5E****FIG. 6**

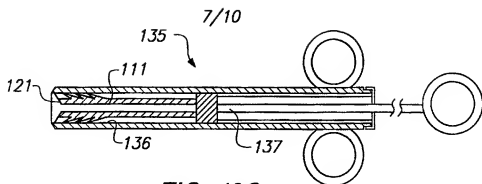
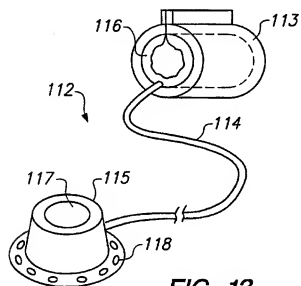
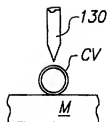
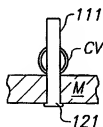
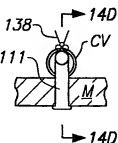
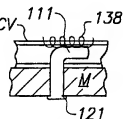
4/10

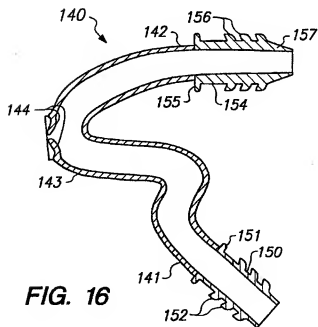
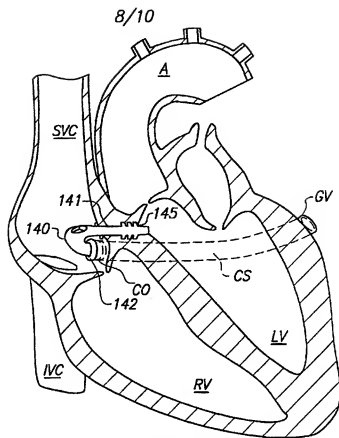
**FIG. 7****FIG. 8****FIG. 9A****FIG. 9B****FIG. 9C**

5/10

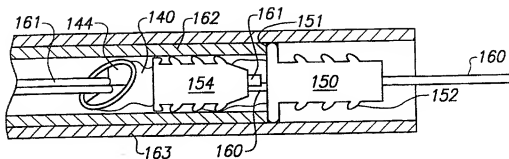
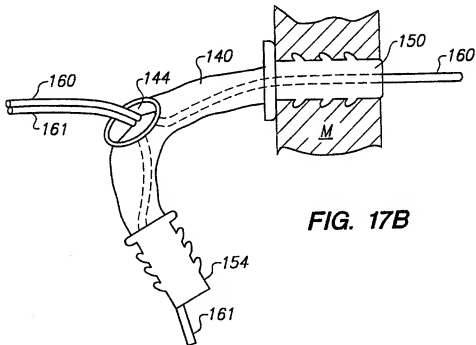
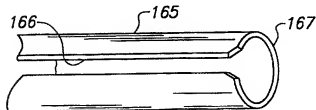
**FIG. 10A****FIG. 10B****FIG. 10C**

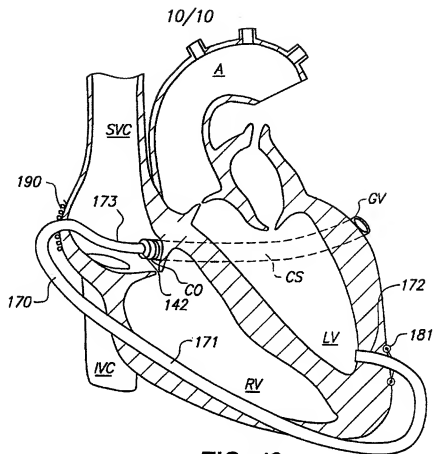
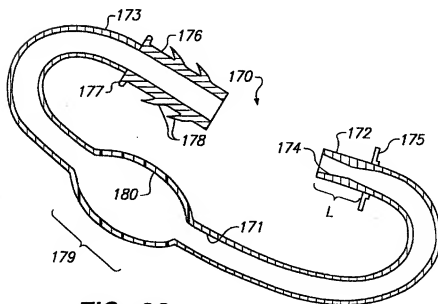


**FIG. 12C****FIG. 13****FIG. 14A****FIG. 14B****FIG. 14C****FIG. 14D**



9/10

**FIG. 17A****FIG. 17B****FIG. 18**

**FIG. 19****FIG. 20**